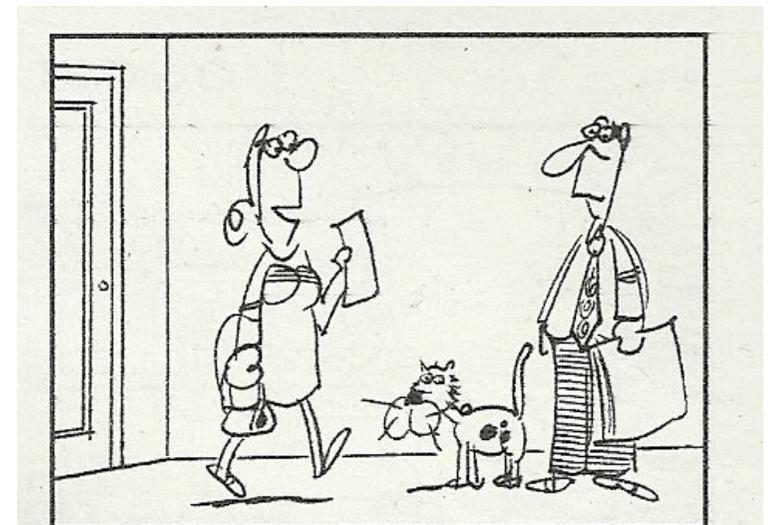


Sneezes of the world



Reazioni di ipersensibilità



— Caro, le analisi dimostrano che sei allergico al pelo del gatto: preferisci trasferirti da tua madre o da tua sorella?

Maurizio Romano

Dipartimento di Scienze della Vita

Università di Trieste

Via A. Valerio 28

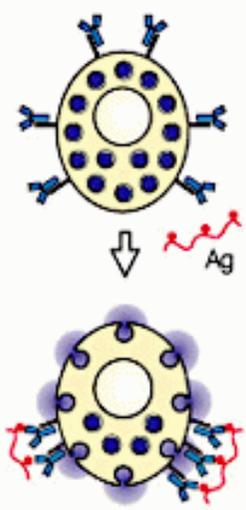
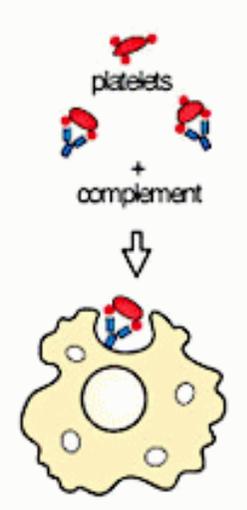
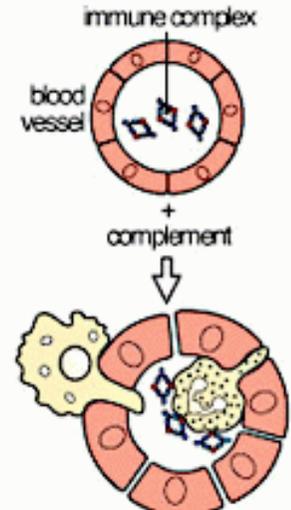
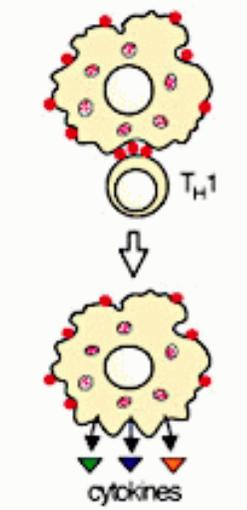
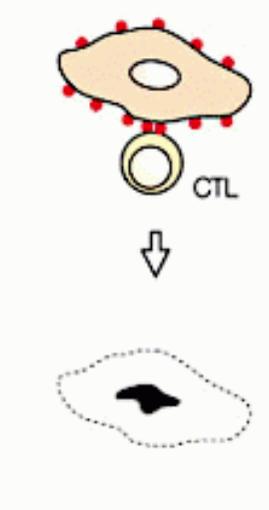
Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

Reazioni di ipersensibilità

- Tipo I - Anafilattico/Atopico
- Tipo II - Citotossico
- Tipo III - da immunocomplessi
- Tipo IV - cellulo mediata
(ritardata)

Caratteristiche delle Reazioni di Ipersensibilità

	Type I	Type II	Type III	Type IV	
Immune reactant	IgE antibody, T _H 2 cells	IgG antibody	IgG antibody	T cells	
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, Fcγ cells (phagocytes, NK cells)	Complement Phagocytes	Macrophage activation	Cytotoxicity
					
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Contact dermatitis

Allergie

- Risposte anomale del sistema immune successive a contatti con sostanze esterne, normalmente innocue (“allergeni”).
- Risposte immuni umorali o cellulo-mediate.
- Classe di anticorpi più frequentemente associata a malattie allergiche è quella delle **IgE**.
- Non va esclusa la possibilità che altre classi di anticorpi possano essere responsabili di malattie allergiche.
- E' possibile distinguere i pazienti come affetti da allergie IgE-mediate o da allergie non IgE-mediate.
- Colpiscono **~25 % della popolazione mondiale**.

Genetica – Ambiente Allergie

Fattori		
Pre-natali	Peri-natali	Post-natali
<ul style="list-style-type: none"> • Genetica • Epigenetica • Luogo di nascita • Dieta materna • Folati 	<ul style="list-style-type: none"> • Microbiota • Tipo di parto • Antibiotici • Esposizione ad animali 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo e durata allattamento • Dieta materna durante allattamento • Contatti cutanei con antigeni alimentari
Fattori		
Ambientali	Altri	
<ul style="list-style-type: none"> • Inquinamento • Smog • Fumo 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta • Stress • Obesità 	

Iperesensibilità di tipo I (Reazioni anafilattiche)

Perché le allergie sono in aumento?

Ipotesi che spiegano l'aumento della prevalenza delle allergie:

- 1. Esposizione allergenica**
- 2. Riduzione delle infezioni (“ipotesi igienica”)**
- 3. Sistema di vita “occidentale”**
- 4. Riduzione degli individui del nucleo familiare**
- 5. Accuratezza nella diagnosi**

Microbiota & Allergie

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.047>

- “Teoria dell’igiene”/“Teoria dei vecchi amici” (“old friends hypothesis”).
- Tolleranza del sistema immunitario ritardata ed incompleta.
- Carezza di linfociti TH in grado di prevenire le allergie.

- ✓ **Bambini allergici =>**
 - ↑ **livelli Clostridium**
 - ↓ **livelli Bifidobacterium e Lattobacilli**

102

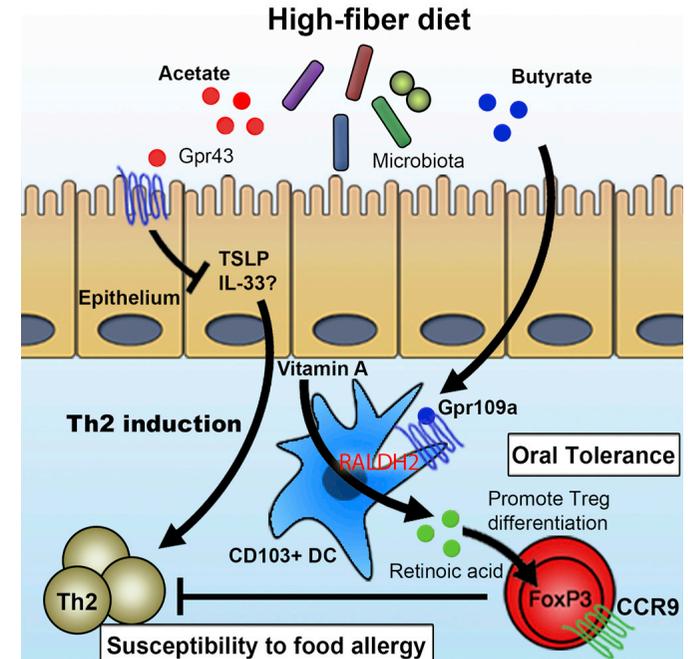
S.L. Bridgman et al. / Ann Allergy Asthma Immunol 116 (2016) 99–105

Table 2
Studies on the association between infant intestinal microbiota and development of allergic disease and related conditions published in the past 5 years^a

Allergic disease	Association with gut microbiota	Study
Atopic dermatitis or eczema	Lower relative abundance of gram-positive Ruminococcaceae at 1 wk of age in infants developing IgE-associated eczema by 2.5 y of age.	West et al, 2015 ^{35,b}
	Greater diversity at 18 mo of age; lower abundance of <i>Bacteroidetes</i> and greater abundance of <i>Clostridium</i> clusters IV and XIVa (Firmicutes phylum) at 18 mo in infants with eczema at 2 y of age.	Nylund et al, 2013 ^{29,b}
	Lower microbiota diversity at 1 wk in infants with eczema at 12 mo of age.	Ismail et al, 2012 ^{40,b}
	Lower microbiota diversity at 1 mo; lesser diversity of phylum Bacteroidetes and genus <i>Bacteroides</i> at 1 mo; lower abundance of Proteobacteria at 12 mo in children with IgE-associated eczema at 2 y of age. Colonization by <i>Clostridium difficile</i> at 1 mo associated with eczema throughout the first 6 y of life. Colonization with <i>Lactobacillus paracasei</i> at 1 mo inversely associated with risk of atopic dermatitis at 2 y of age.	Abrahamsson et al, 2012 ³⁰ van Nimwegen et al, 2011 ³¹ Penders et al, 2010 ³⁸
Allergic sensitization	Lower microbiota richness at 3 mo; higher Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae ratio at 3 and 12 mo in food-sensitized children at 1 y.	Azad et al, 2015 ³³
	Fewer Lactobacilli in the first weeks of life; lower colonization with <i>Bifidobacterium bifidum</i> at 1 wk of age in sensitized children at 5 y of age.	Johansson et al, 2011 ⁴¹
	Lower microbiota diversity at 1 and 12 mo in sensitized children during the first 6 y of life. Lower levels of <i>Escherichia coli</i> at 4 mo and 1 y, higher levels of <i>Bifidobacterium longum</i> at 1 y, and lower levels of <i>Bacteroides fragilis</i> at 2 y of age in sensitized infants.	Bisgaard et al, 2011 ^{39,b} Storro et al, 2011 ³⁷
Asthma or asthma risk	Decreased relative abundances of <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Rothia</i> , and <i>Faecalibacterium</i> during first 100 d in children classified as high risk of developing asthma in childhood (children with atopy and/or wheeze at 1 y).	Arrieta et al, 2015 ³⁴
	Lower microbiota diversity at 1 wk and 1 mo in children developing asthma by 7 y of age. Colonization by <i>Clostridium difficile</i> at 1 mo of age associated with asthma at 6 y of age. Colonization with <i>Bacteroides fragilis</i> group and/or to <i>Clostridium coccoides</i> subcluster XIVa at 3 wk associated with increased risk of asthma at 3 y of age.	Abrahamsson et al, 2014 ³⁶ van Nimwegen et al, 2011 ³¹ Vael et al, 2011 ³²

^aIncludes studies from past 5 years in which microbiota were analyzed before allergic disease outcome.

^bInfants at high risk of allergic disease.



✓ Effetti immunomodulatori del Microbiota:

- **Modificare rapporto TH1/TH2**
- **↓ anticorpi IgE**
- **Sviluppo cellule dendritiche localizzate tollerogeniche**
- **Stimolazione recettori Toll-like**
- **Produzione IgA secretorie**

Categorie di Allergeni

ALIMENTI

Bianco d'uovo, Latte
Merluzzo, Frumento
Segale, orzo
Avena, Mais
Riso, Pisello
Arachide, Soia
Fagiolo, Noce
Nocciola, Castagna
Mandorla, Granchio
Pomodoro, Carne maiale
Carne bue, Banana
Carota, Limone
Aranci, Patata
Mitili, Tonno
Salmone, Fragola
Lievito ac. naturale
Aglio, Mela
Cacao, Caffè, Rosso d'uovo
Lattoalbumina, Lattoglobulina
Caseina, Glutine
Aragosta, Carne di pollo
Kiwi, Sedano, Prezzemolo
Melone, C. agnello
Senape, Pepe nero
Noce moscata, Lattuga
Cipolla, The, Spinacio
Cavolo, Pera, Pesca
Albicocca, Ciliegia, Lenticchia
Fava, Peperone, Melanzana
Carciofo, Uva, Mandarino
Basilico, Salvia, Cannella
Origano, Camomilla
Carne di coniglio

Artropodi

Dermatophagoides pter.
Dermatophagoides
farinae
Acarussiro

Veleni di Imenotteri

Api
Vespe
Calabroni

PARASSITI

Echinococco
Ascaridi

MUFFE

Cladosporium
Aspergillus fumigatus

Epiteli

Animali

Epitelio di gatto
Forfore di gatto
Epitelio di cane
Forfora di cane
Forfore di cavallo
Epitelio di topo
Urina di topo
Epitelio di capra
Epitelio di pecora
Epitelio di coniglio
Piume di pappagallo
Piume di colombo

FARMACI

Insulina porcina
Insulina bovina
Insulina umana
Penicilline
Cefalosporina
Ampicillina
Amoxicillina
Acido Acetilsalicilico

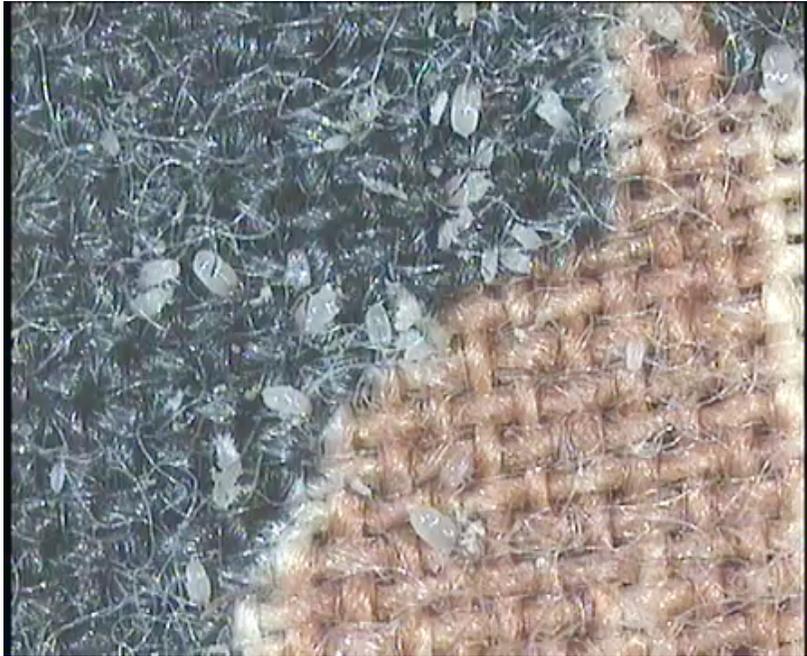
POLLINI

Urticacee
Parietaria officinalis, Parietaria
judaeica
Ortica
Graminacee
Loglio, Coda di topo, Erba
canina
Erba fierasta, Erba
mazzolina
Paleo dei prati
Piante arboree
Olivo, Betulla, Quercia
Salice, Platano, Faggio,
Olmo
Composite
Assenzio, Ambrosia
Dente di leone, Girasole
Margherita dei prati
Plantaginacee
Lanciuole
Chemopodiacee
Spinaicoselvatico

VARIE

Seta cruda, Ficus benjamin
Latex, Cotone, Riso (polvere)
Fieno, Juta, Lino
Paglia, Polvere di tabacco
Polvere di legno Acero, Faggio,

<https://youtu.be/j2IKBXKoV6Q>



Allergeni principali:

- Der pI (25 KDa),
- Der pII (14 KDa),
- Der pIII (28-30 KDa)

Negli escrementi e sul corpo del *D. pteronyssinus* e del *D. farinae* sono stati individuate da 7 a 10 proteine che sono state riconosciute come allergeni

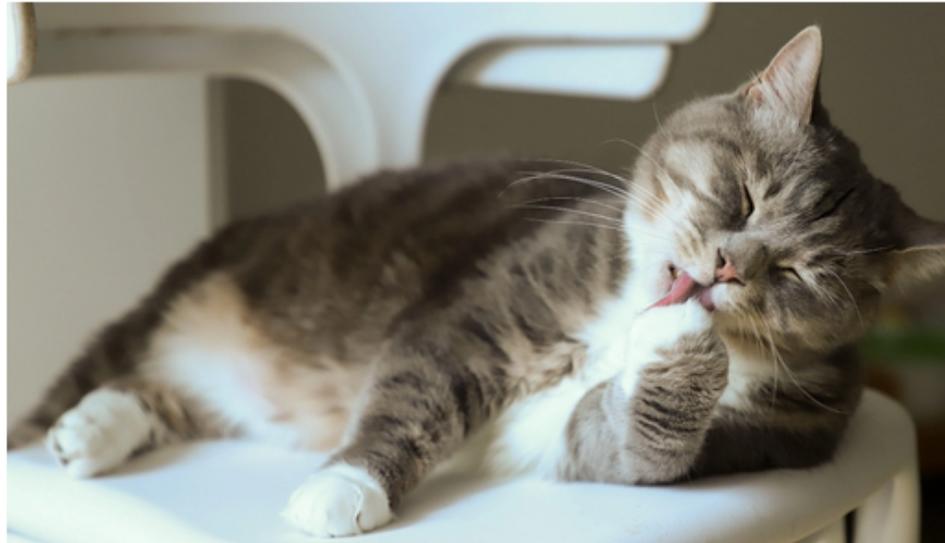
Dermatophagoides pteronyssinus



- **Acari sono lontani cugini dei ragni.**
- **Misurano da 0.2 mm a 0.4 mm di lunghezza. Rimangono in vita ~ 8 settimane (34gg).**
- **Si riproducono molto facilmente (umidità 65-80%, T= 20-30° C).**
- **Femmine depongono 40-80 uova, con una media giornaliera di ~ 2 uova**
- **Si nutrono di desquamazioni umane (resti di pelle, di capelli e di unghie) e animali.**
- **Lenzuola, tende, peluche, divani, tappeti, moquette.**
- **Materasso => 2.000.000 acari**
- **1 gr di polvere => ~2.000 acari**

È allergico al gatto e chiede alla fidanzata di darlo via: lei se ne va assieme al micio

Commenti Memorabili CM | 24/02/2023



Fonte: [Pexels](#)

La richiesta di liberarsi del gatto ha scatenato la furia della ragazza

- Una coppia è andata a vivere insieme nella casa di lui
- La ragazza ha portato con sé anche il suo gatto
- Il giovane, però, ha sviluppato una forte allergia al pelo dell'animale
- Così le ha proposto di darlo via
- Lei, per tutta risposta, se ne è andata portando con sé il felino

Gatti IPOALLERGENICI

- **Fel d1**: allergene secreto dalle ghiandole sebacee del felino, e presente nel pelo, nella saliva, nel siero e nell'urina dei gatti.
- Secreta soprattutto dai maschi.
- **Produzione della proteina Fel D1 è stimolata dal testosterone => Gatti maschi castrati producono una quantità inferiore dell'allergene.**
- **Produzione Fel D1 è stimolata dal progesterone (prodotto dalla gatta durante il periodo dell'ovulazione e della gestazione) => Gatte femmine sterilizzate producono quantità di Fel D1 ridotta.**
- **80% delle persone con l'allergia ai gatti, sono allergiche alla proteina Fel D1**



<https://www.petyoo.it/blog/gatti/gatti-anallergici.html>

Razze di gatti ipoallergeniche

SIBERIANO
BALINESE
DEVON REX
BENGALA
CORNISH REX
Blu di Russia
OCICAT
GIAVANESE
BIRMANO
LAPERM
SIAMESE
SPHYNX
Oriental Shorthair
COLORPOINT SHORTHAIR



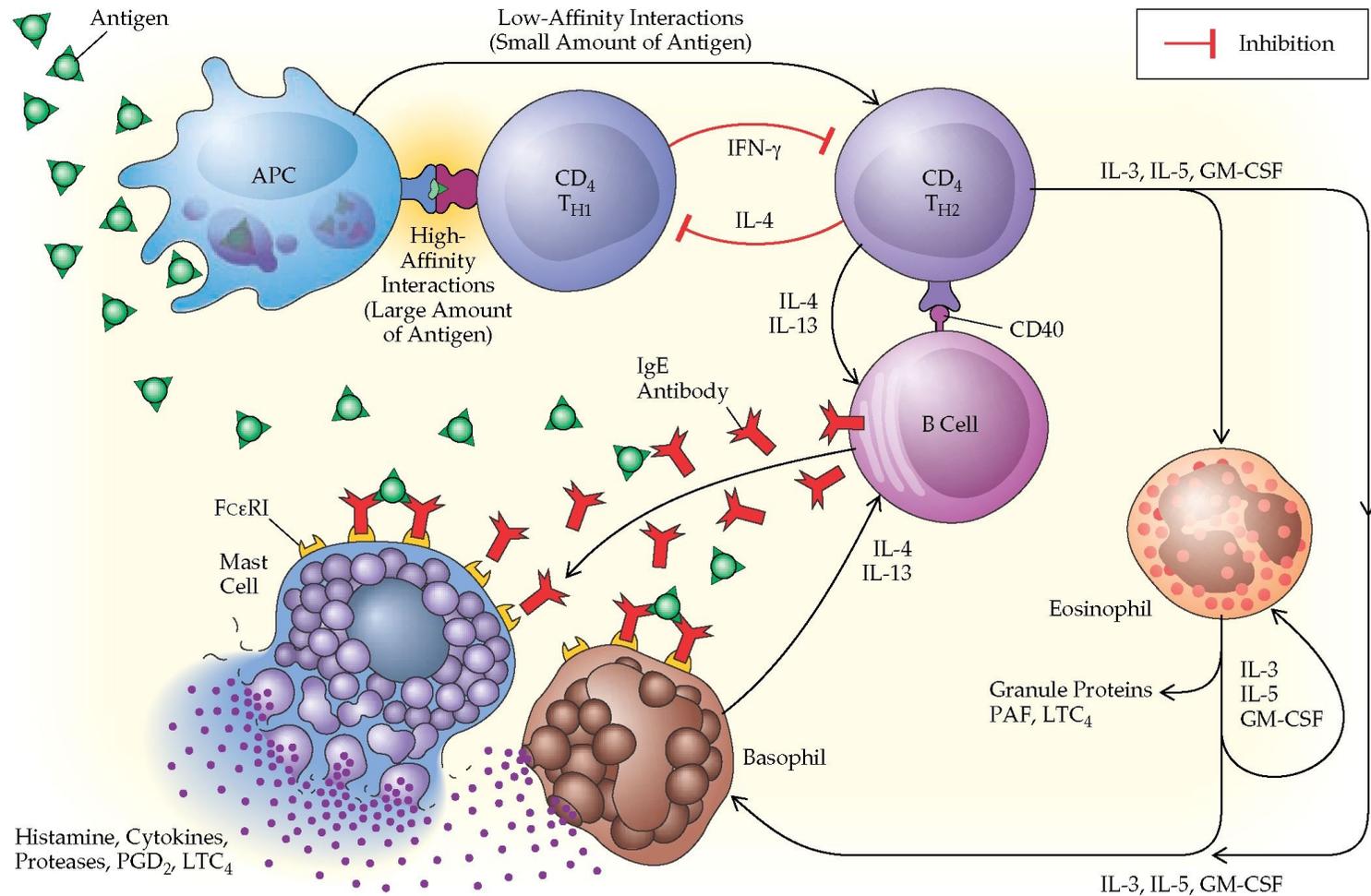
Malattie allergiche

ALLERGENE	VIA D'INGRESSO	PATOLOGIA
Pollini, Altri inalanti	Respiratoria	Rinocongiuntivite Asma Bronchiale
Alimenti vegetali ed animali	Orale	Forme cutanee, respiratorie, intestinali e sistemiche
Farmaci e Sost. chimiche	Orale, Respiratoria e Cutanea	Forme cutanee, Respiratorie Sistemiche
Veleni di Imenotteri	Transcutanea	Forme cutanee, Respiratorie, Sistemiche

Dove si manifesta piu' facilmente un' allergia?

IgE-mediated allergic reactions			
Syndrome	Common allergens	Route of entry	Response
Systemic anaphylaxis	Drugs Serum Venoms Peanuts	Intravenous (either directly or following oral absorption into the blood)	Edema Increased vascular permeability Tracheal occlusion Circulatory collapse Death
Acute urticaria (wheal-and-flare)	Insect bites Allergy testing	Subcutaneous	Local increase in blood flow and vascular permeability
Allergic rhinitis (hay fever)	Pollens (ragweed, timothy, birch) Dust-mite feces	Inhalation	Edema of nasal mucosa Irritation of nasal mucosa
Asthma	Danders (cat) Pollens Dust-mite feces	Inhalation	Bronchial constriction Increased mucus production Airway inflammation
Food allergy	Tree nuts Peanuts Shellfish Milk Eggs Fish	Oral	Vomiting Diarrhea Pruritis (itching) Urticaria (hives) Anaphylaxis (rarely)

Fig 12.1 © 2001 Garland Science



Allergeni
APC
Linfociti TH2
Linfociti B
IgE
Mastociti
Basofili
Eosinofili

Istamina
Altri mediatori (LT, PG, PAF IL4, IL5)

Allergie:
Attori protagonisti

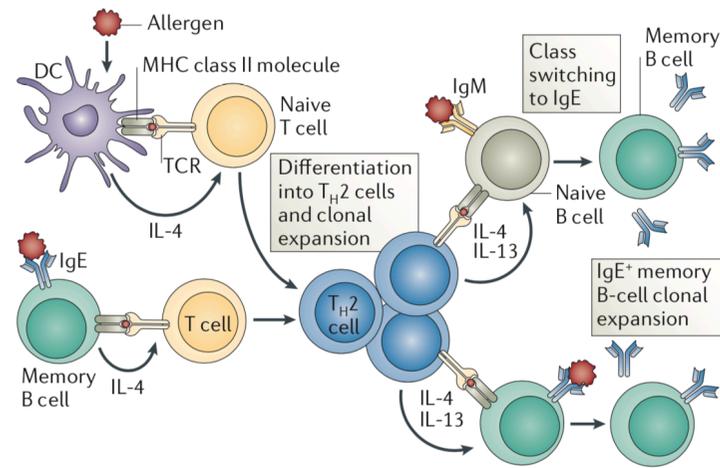
Fasi della Risposta allergica

Sensibilizzazione/Memoria
Primo contatto con Allergene

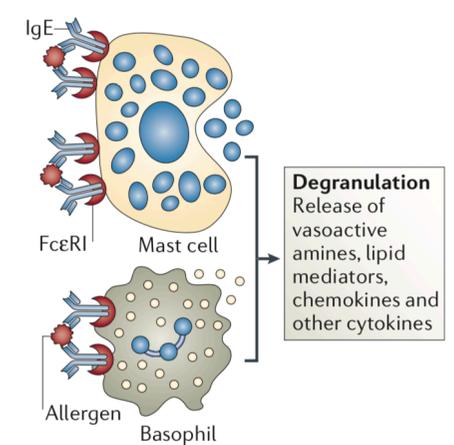
Fase Precoce
Degranulazione

Fase Ritardata
Espansione
Infiammazione

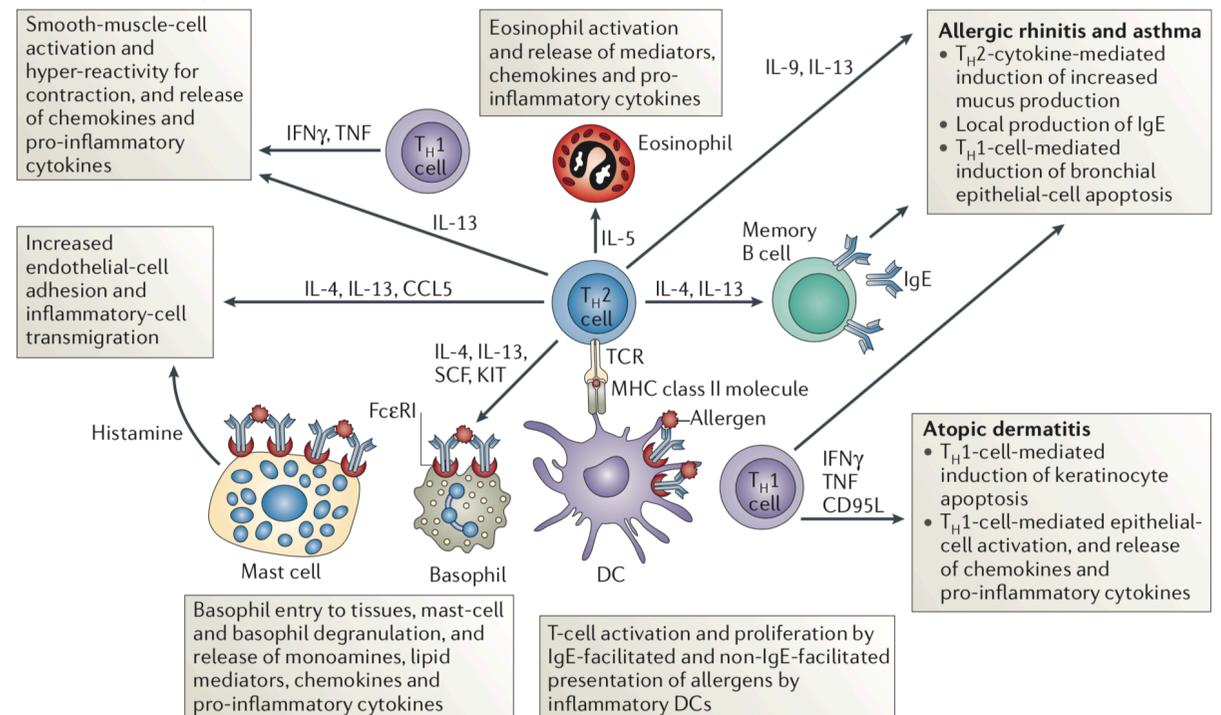
a Sensitization and memory induction



b Immediate phase: type 1 reaction

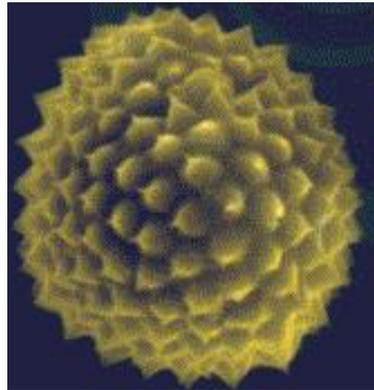


c Late phase: allergic inflammation

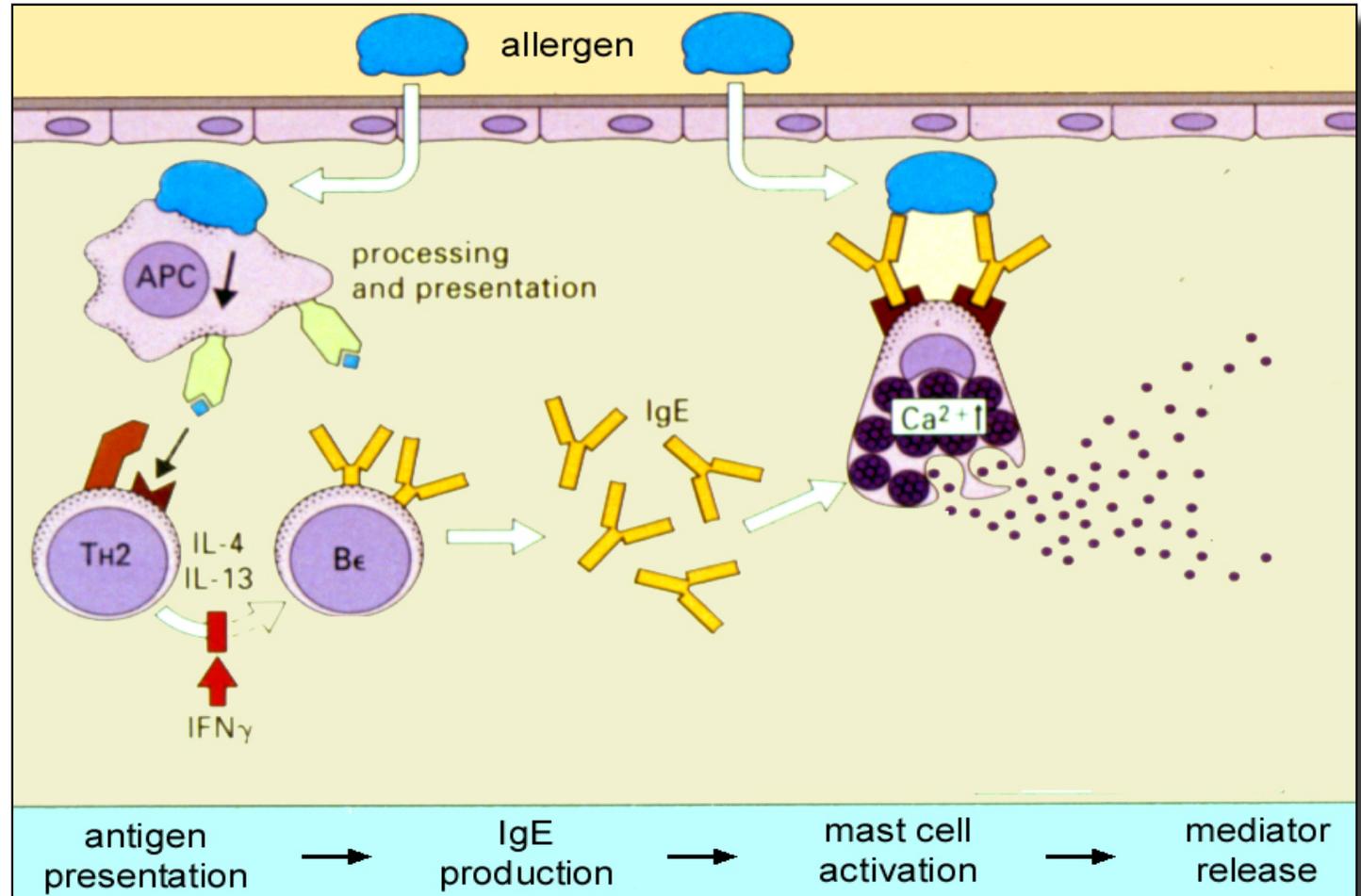


IgE si legano sulla superficie dei Mastociti

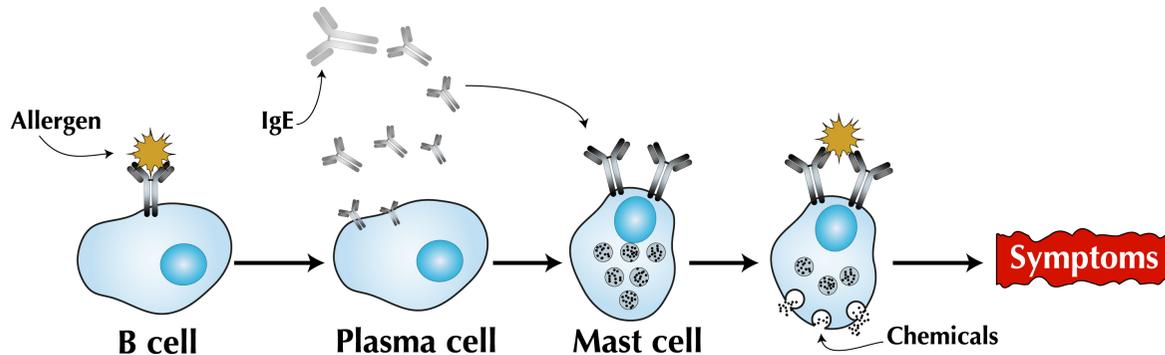
IgE restano sulla superficie dei MASTOCITI in attesa di un secondo contatto con allergene



Polline



**Mastociti + IgE di superficie => si attivano
in seguito secondo contatto con l'allergene**



Allergopatie Respiratorie IgE-MEDIATE

Rinocongiuntivite

Asma Bronchiale

**Fase precoce della
risposta allergica**



LACRIMAZIONE

PRURITO



RINORREA

PRURITO

STARNUTAZIONI



OSTRUZIONE

BRONCHIALE

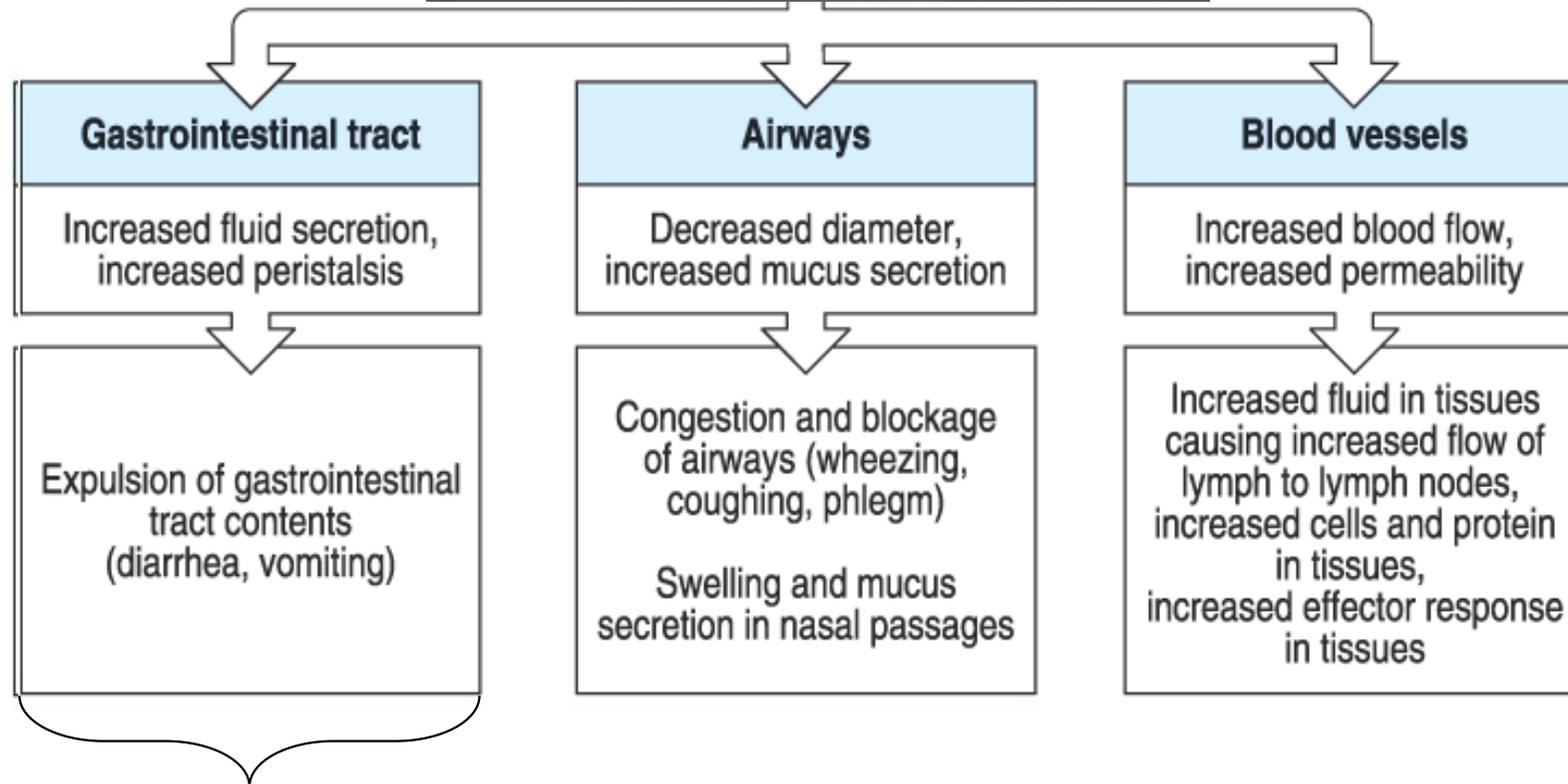
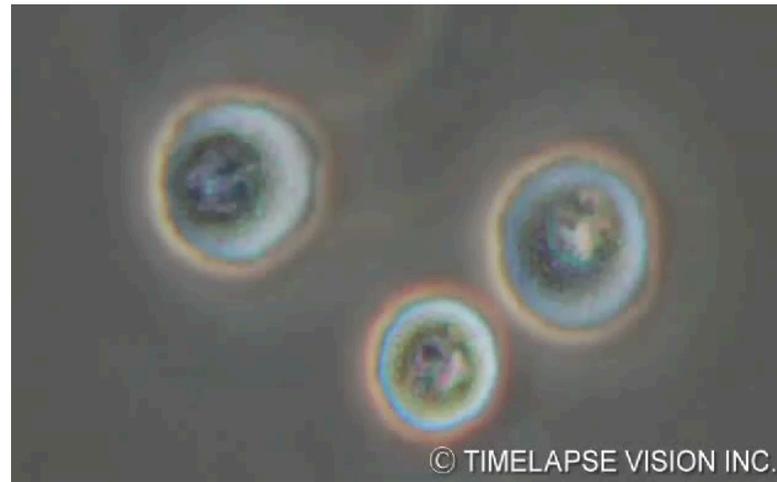


EDEMA

PRURITO

ARROSSAMENTO

https://www.youtube.com/watch?v=VT7knZ6_8rk



- **Normalmente le reazioni di Tipo I sono associate con infestazioni da elminti intestinali.**
- **Elminti insensibili alla fagocitosi => possono essere eliminati tramite il rilascio di fattori altamente letali.**

Mediatori infiammatori dei Mastociti

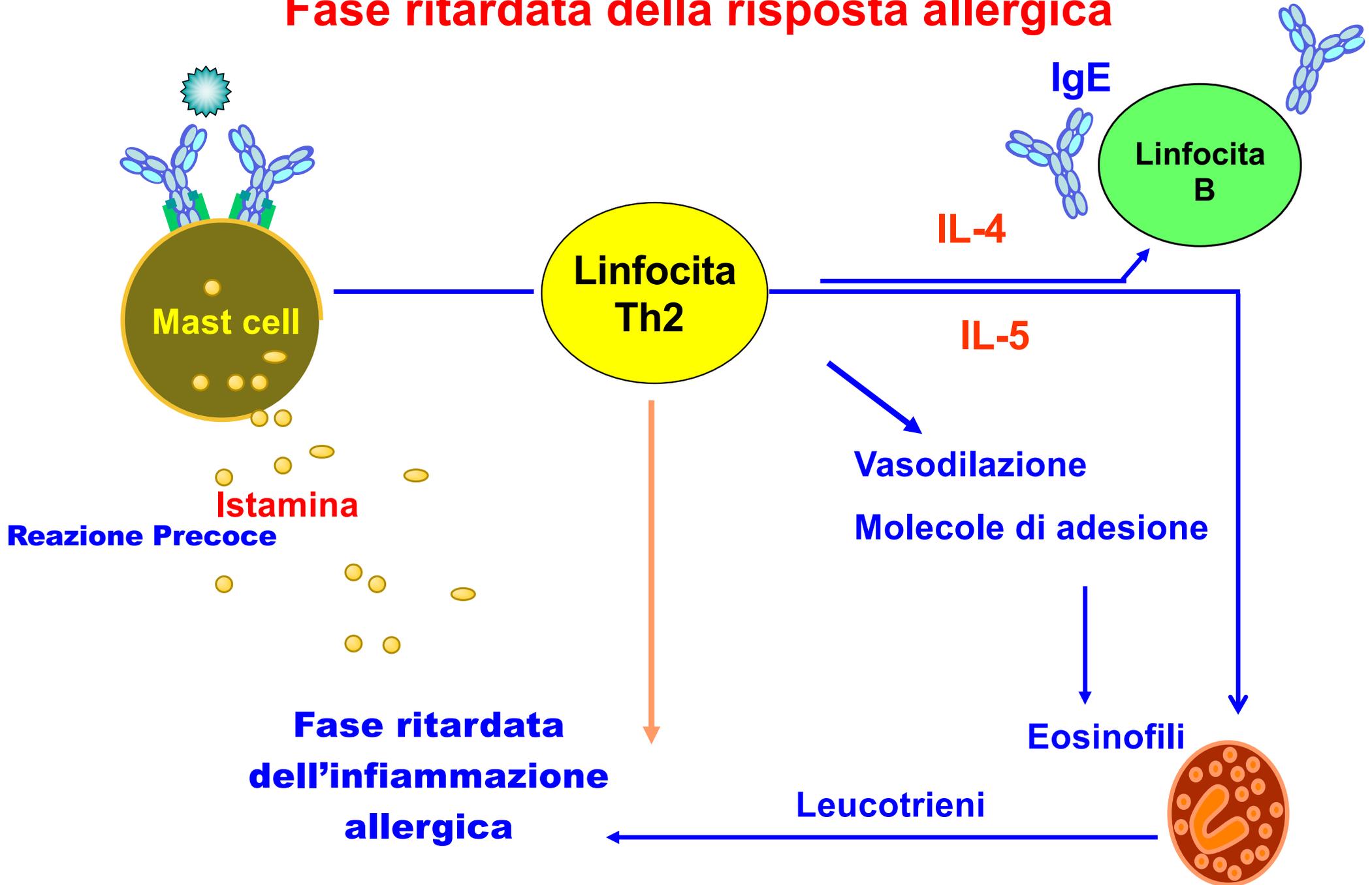
	Class of product	Examples	Biological effects
Preformati	Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodel connective tissue matrix
	Toxic mediator	Histamine, heparin	Toxic to parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction
Neoformati dopo attivazione	Cytokine	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T _H 2 cell response
		IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
		TNF- α (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
	Chemokine	MIP-1 α	Attracts monocytes, macrophages, and neutrophils
	Lipid mediator	Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Stimulate mucus secretion
Platelet-activating factor		Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets	

Type-I Hypersensitivity: IgE Mediated

<https://www.youtube.com/watch?v=gafekFEbUg4>



Fase ritardata della risposta allergica



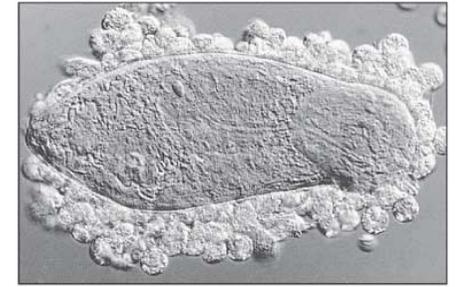
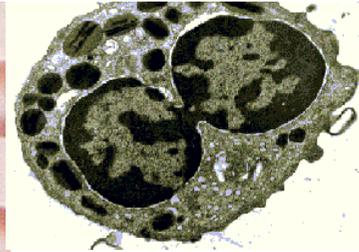
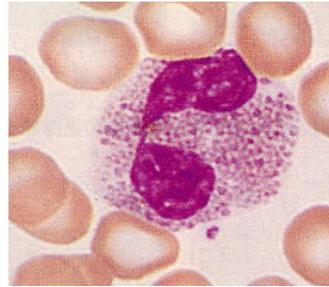


Fig 9.33 © 2001 Garland Science

Sostanze rilasciate dai granulociti eosinofili

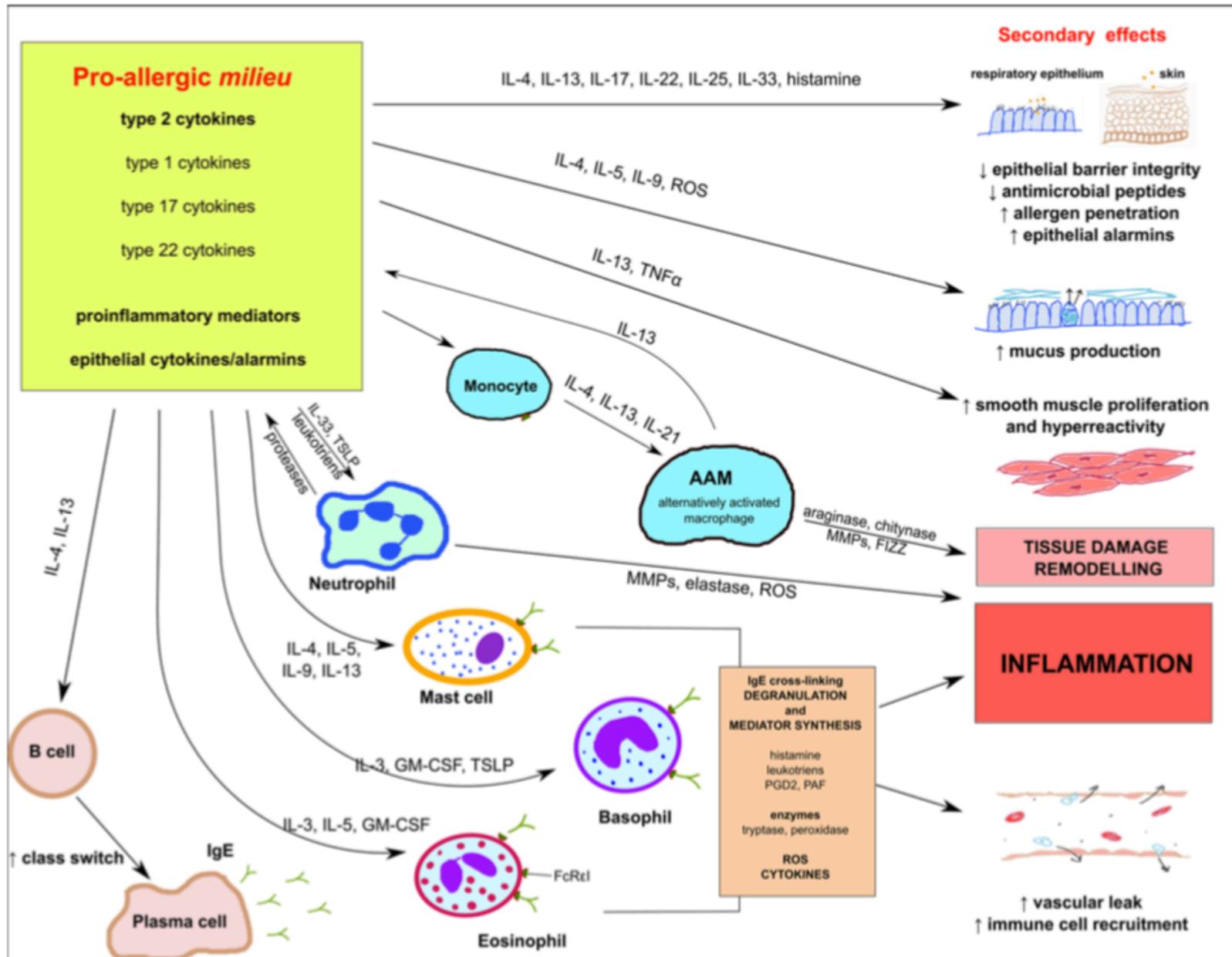
Anche gli

Eosinofili

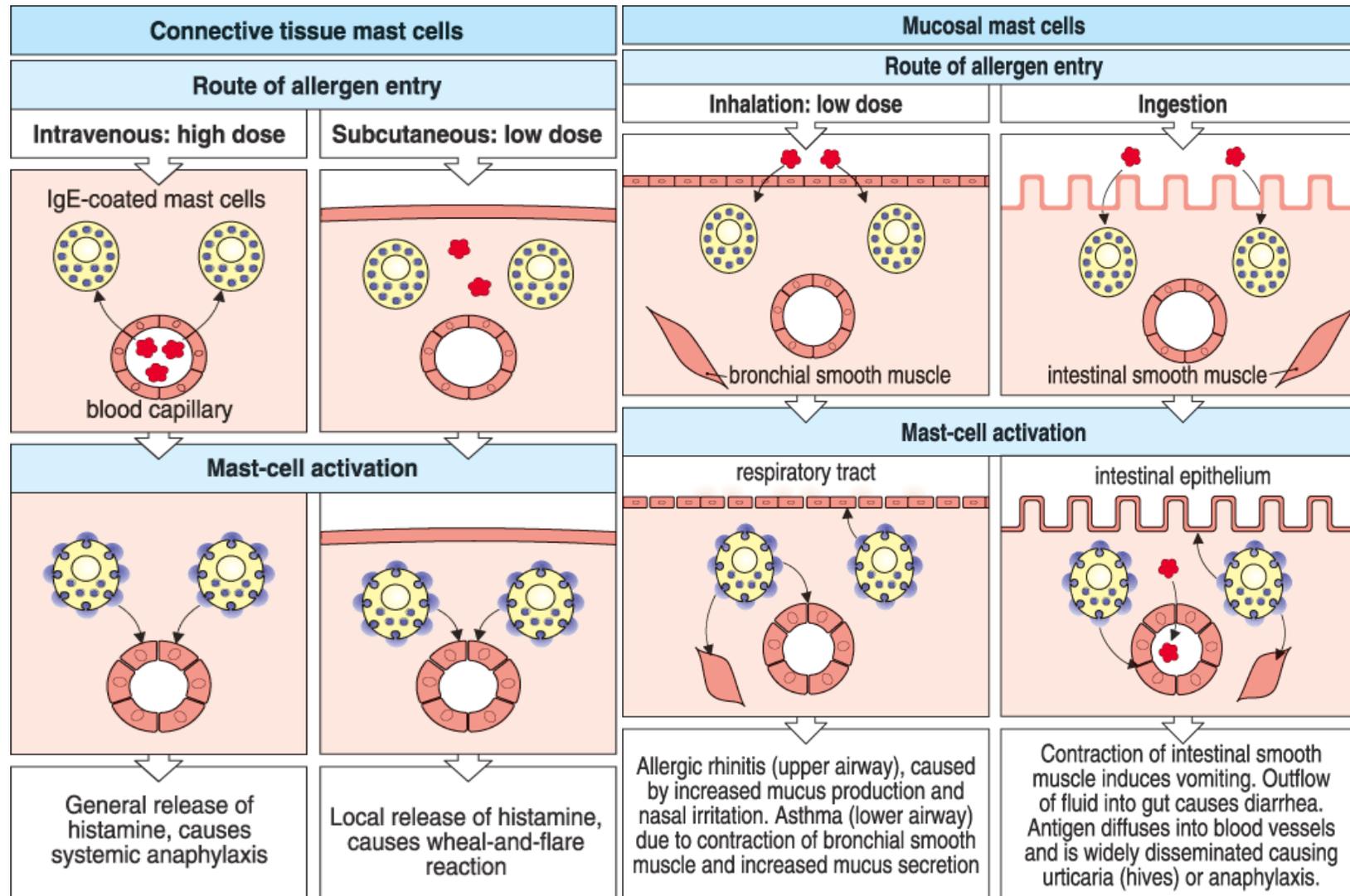
hanno recettori per le IgE

Class of product	Examples	Biological effects
Enzyme	Eosinophil peroxidase	Toxic to targets by catalyzing halogenation Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil collagenase	Remodels connective tissue matrix
Toxic protein	Major basic protein	Toxic to parasites and mammalian cells Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil cationic protein	Toxic to parasites Neurotoxin
	Eosinophil-derived neurotoxin	Neurotoxin
Cytokine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplify eosinophil production by bone marrow Cause eosinophil activation
Chemokine	IL-8	Promotes influx of leukocytes
Lipid mediator	Leukotrienes C4, D4, E4	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Increase mucus secretion
	Platelet-activating factor	Attracts leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Fig 12.12 © 2001 Garland Science

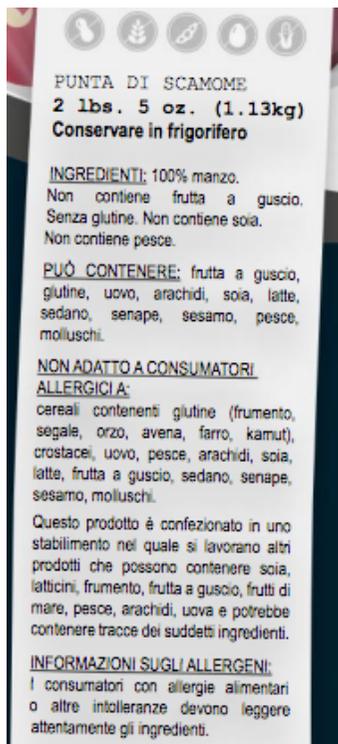


Sintomatologia dipende dal tipo di contatto con l'allergene



**Tutto è veleno, e nulla esiste senza veleno.
Solo la dose fa in modo che il veleno faccia effetto**

**Paracelso
Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim,
(1493 – 1541)**



Dose soglia

- **Soglia di sicurezza degli allergeni. Due livelli: soglie individuali e soglie per popolazione.**
- ❖ **Soglia individuale:**
quantità massima di allergene che può essere tollerata da un singolo soggetto allergico.
- ❖ **Soglia per popolazione:**
quantità massima di allergene che può essere tollerata da un'intera popolazione (o da un sottogruppo rappresentativo) di soggetti con allergia alimentare.
- **Stimate dosi soglia che possa scatenare reazioni allergiche nell'1, 5 e 10% dei soggetti allergici (identificate come ED01, ED05 e ED10).**

Domande a cui bisogna ancora dare risposta per garantire la sicurezza alimentare:

- **Esiste una dose soglia di scatenamento per l'alimento allergenico o per gli ingredienti da esso derivati?**
- **L'esposizione a "basse dosi" all'alimento o alle proteine allergeniche da esso derivate può provocare una reazione allergica?**
- **Tutti gli ingredienti provenienti da quell'alimento rappresentano un rischio per la vita di individui sensibilizzati?**
- **Ci sono altre fonti nascoste di allergeni?**

Tabella 1. Riepilogo delle raccomandazioni della commissione scientifica di esperti VITAL

Allergene	Livello proteico, mg	Rischio quantitativo	Qualità del database
Arachidi	0.2	ED01 ^a	Eccellente
Latte	0.1	ED01	Eccellente
Uovo	0.03	ED01 e ED05 ^b 95% lci ^c	Eccellente
Nocciole	0.1	ED01 e ED05 95% lci	Buono
Soia	1.0	ED05 95% lci ^d	Sufficiente
Frumento	1.0	ED05 95% lci ^e	Sufficiente
Anacardi	2.0 (provvisorio)	ED05 95% lci	Marginalmente sufficiente
Senape	0.05	ED05 95% lci	Sufficiente
Lupini	4.0	ED05 95% lci	Sufficiente
Sesamo	0.2	ED05 95% lci	Marginalmente sufficiente
Gamberetti	10	ED05 95% lci	Marginalmente sufficiente
Sedano		NA ^f	Insufficiente
Pesce		NA	Insufficiente
Altri tre tipi di frutta secca (noce, noce pecan, mandorla, pistacchio, noce brasiliana, noce di macadamia e pinolo)			Insufficiente

^a ED01 = dose di reazione alla quale l'1 % della popolazione allergica avrebbe una probabile reazione.

^b ED05 = dose di reazione alla quale il 5% della popolazione allergica avrebbe una probabile reazione.

^c lci = intervallo di confidenza minore.

^d Questo livello potrebbe non proteggere completamente determinati individui sensibili al latte di soia.

^e I consumatori allergici al frumento sarebbero ampiamente protetti da alimenti contenenti <20 ppm di glutine.

^f NA= Non applicabile.

Dose soglia

- **Consensus emergente:** eliminazione totale del rischio di reazioni per esposizione accidentale agli allergeni (rischio zero) non è un'opzione realistica o raggiungibile
- **Utile cercare di individuare la dose minima** in grado di determinare la reazione allergica (**dose soglia**).

- Studi sull'immunoterapia e sul challenge orale: dose soglia basale può variare enormemente, fino a 10 volte.
- Numerosi fattori incidono sulla dose soglia:
 - ✓ **Natura dell'allergene,**
 - ✓ **Età del paziente**
 - ✓ **Cofattori (alcool, farmaci, droghe, infezioni, esercizio fisico)**
- **Concomitante storia di asma aumenta il rischio di avere una reazione severa.**

La maggior parte delle persone con allergie (fino all'80%) presentano allergie a più di un allergene.³ Per alcuni di essi, i sintomi possono essere visibili solo quando incontrano contemporaneamente due o più fattori scatenanti.

Ridurre al minimo l'esposizione a fattori scatenanti può contribuire a ridurre o eliminare i sintomi. Ad esempio:

Allergeni indoor perenni



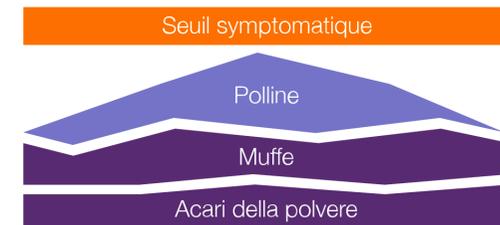
si potrebbe avere un **basso livello** di allergia agli acari della polvere, muffe e graminacee. Durante gran parte dell'anno si potrebbe essere esposti agli acari della polvere e alla muffa, **senza però presentare alcun sintomo.**

Allergeni indoor perenni e outdoor stagionali



In primavera, però, **quando i pollini sono nell'aria, si potrebbero invece manifestare i sintomi.** A questo punto si potrebbe pensare che di avere solo l'allergia ai pollini, ma senza un test questo sospetto non può essere confermato.

Allergeni indoor perenni e outdoor stagionali



La miglior difesa contro i sintomi di allergia è conoscerne la causa ed evitare i fattori scatenanti. Questo non significa necessariamente eliminare tutto ciò che è causa di reazioni allergiche. **Si deve solo ridurre l'esposizione cercando di rimanere sotto la soglia dei sintomi,** ovvero il livello in cui questi ultimi si iniziano a manifestare.

Asma

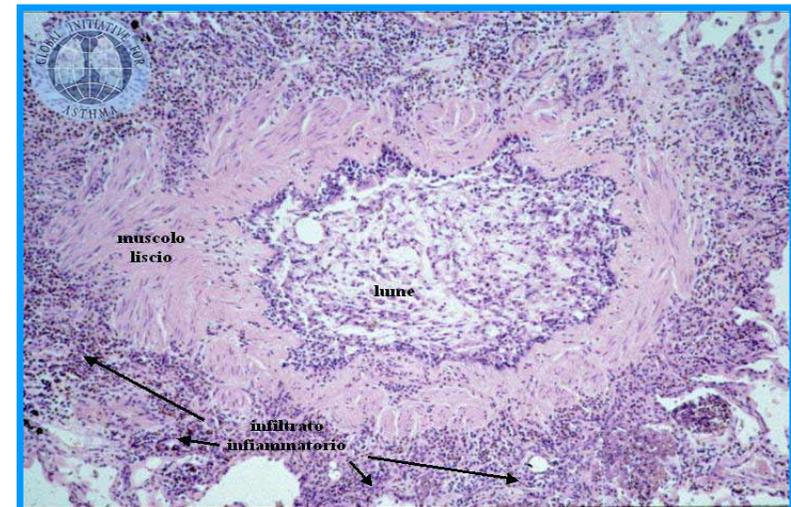
- **Sindrome multifattoriale ad andamento cronico, derivante dal concorso di numerosi e variabili fattori endogeni ed esogeni**
- ✓ **Iperreattività bronchiale**
- ✓ **Ostruzione bronchiale solitamente reversibile spontaneamente o in seguito alla terapia**
- ✓ **Accelerato declino della funzionalità respiratoria che può evolvere in alcuni casi in una ostruzione irreversibile delle vie aeree**

- **Clinica: dispnea, respiro sibilante, tosse, senso di costrizione toracica (intensità varia in rapporto all'entità dell'ostruzione bronchiale ed al grado della sua percezione da parte del paziente).**

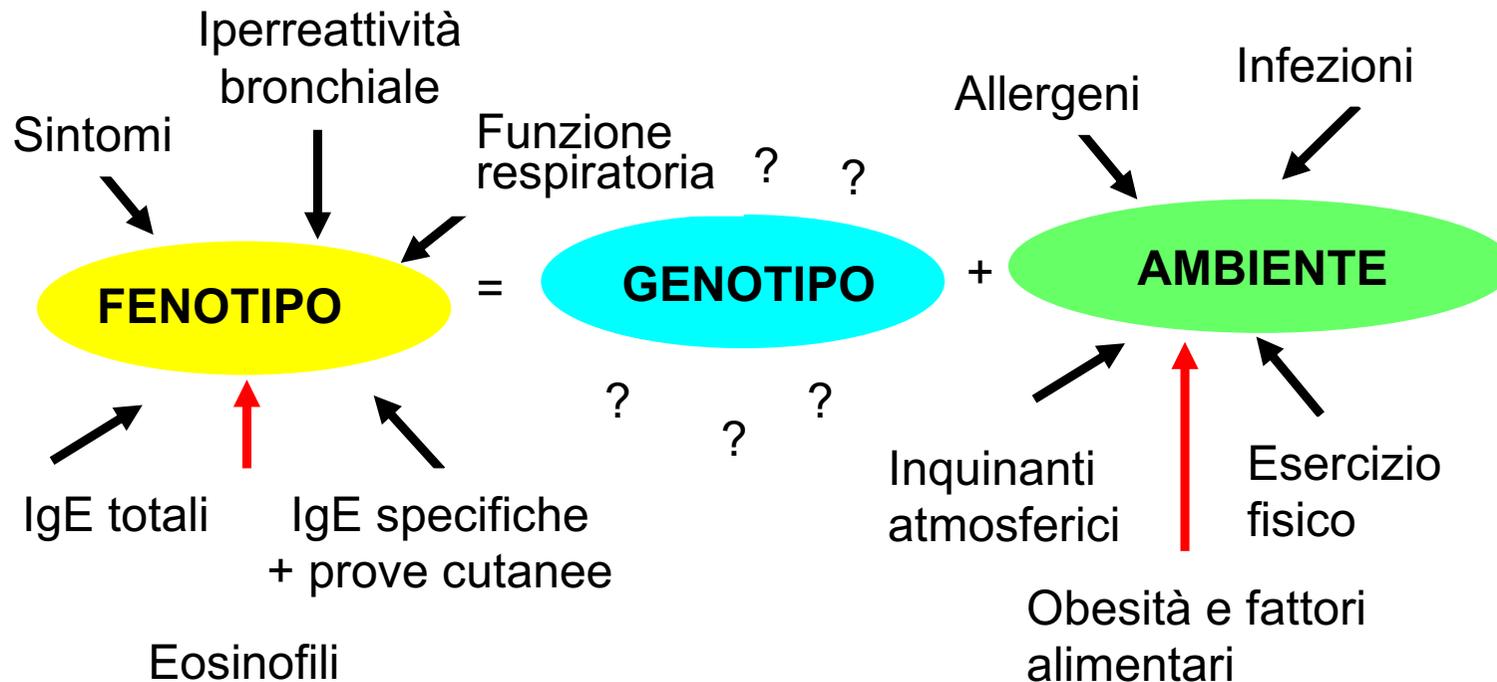
- **Patogenesi: Infiammazione e rimodellamento delle vie aeree.**

Principali caratteristiche anatomico-patologiche dell'asma bronchiale

- **Desquamazione dell'epitelio**
- **Ispessimento membrana basale reticolare**
- **Edema mucosa e sottomucosa con infiltrazione di eosinofili, linfociti T CD4+, mastociti e neutrofili**
- **Ipertrofia ed iperplasia della muscolatura liscia**
- **Iperplasia delle ghiandole mucose e delle cellule mucipare caliciformi**
- **Vasodilatazione e neoangiogenesi**
- **Tappi di muco endobronchiali**



Asma bronchiale allergico: fattori predisponenti e scatenanti



Scatenanti:

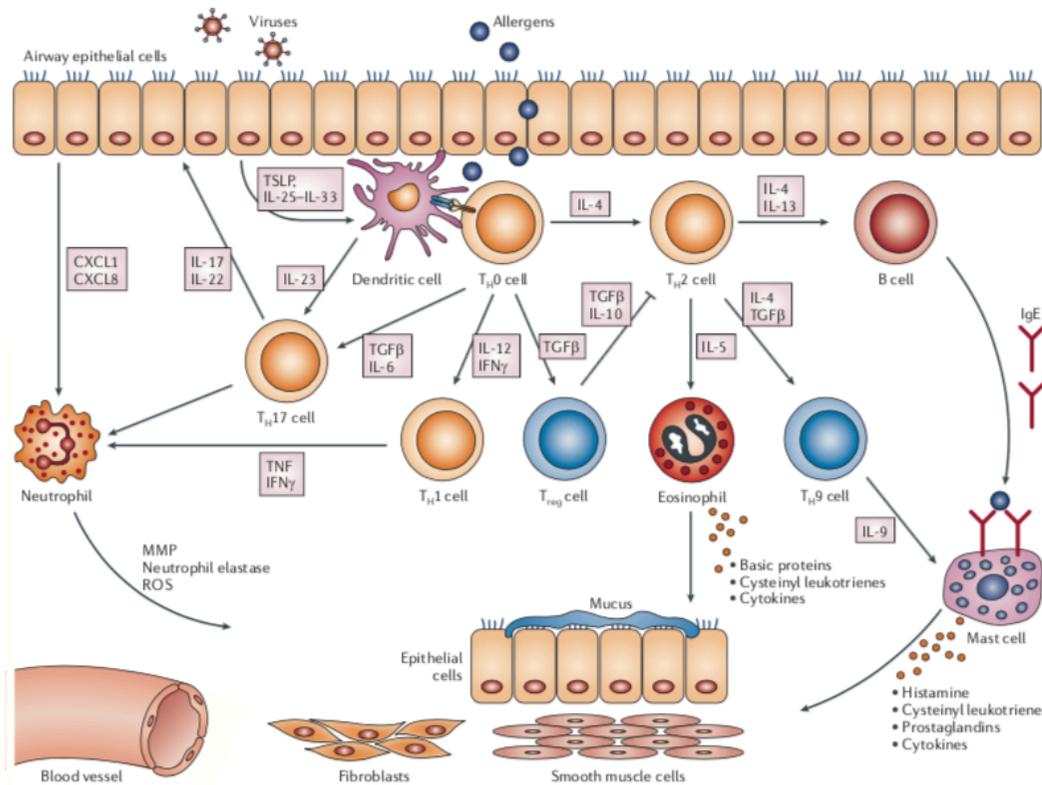
- Allergeni
- Infezioni vie respiratorie (bronchite, raffreddore, influenza)
- Inquinanti atmosferici (fumo sigaretta, vernici, benzina)
- Attività fisica e iperventilazione
- Cambiamenti climatici (aria fredda)
- Conservanti
- Farmaci (aspirina, penicillina, Vaccini)
- Fortin emozioni & stress

Connessione infiammazione - Rilascio di neuropeptidi da parte delle cellule delle terminazioni nervose.

Alcuni neuropeptidi (ad es. Sostanza P) possono indurre il rilascio di Istamina.

Fenotipi ed endotipi di Asma bronchiale

Asma è una malattia eterogenea
Riconoscimento dei suoi specifici **endotipi**
diventa sempre più importante per poter
effettuare un approccio farmacologico
differenziato e personalizzato



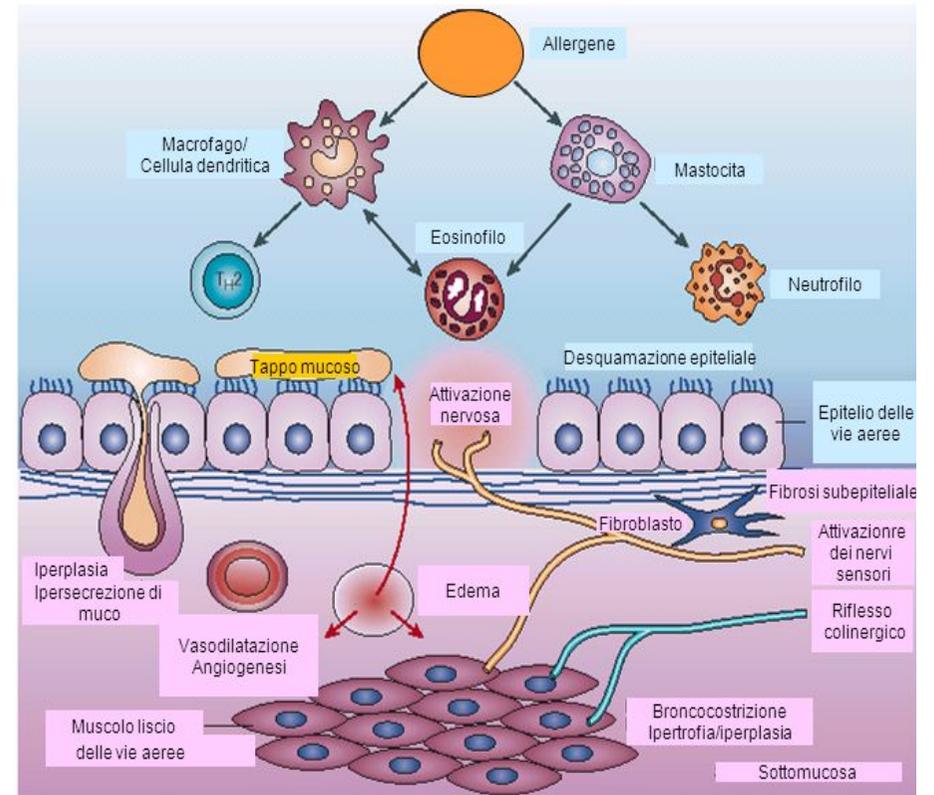
NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY 2012, 11: 958

Th2 - eosinofilo
Th17 – neutrofilo
Paucigranulocitico

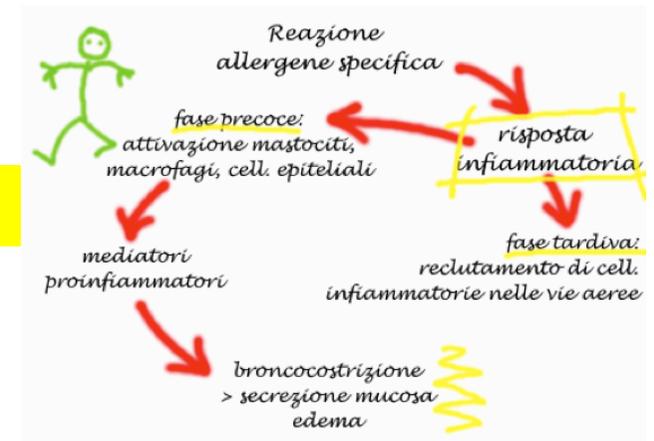
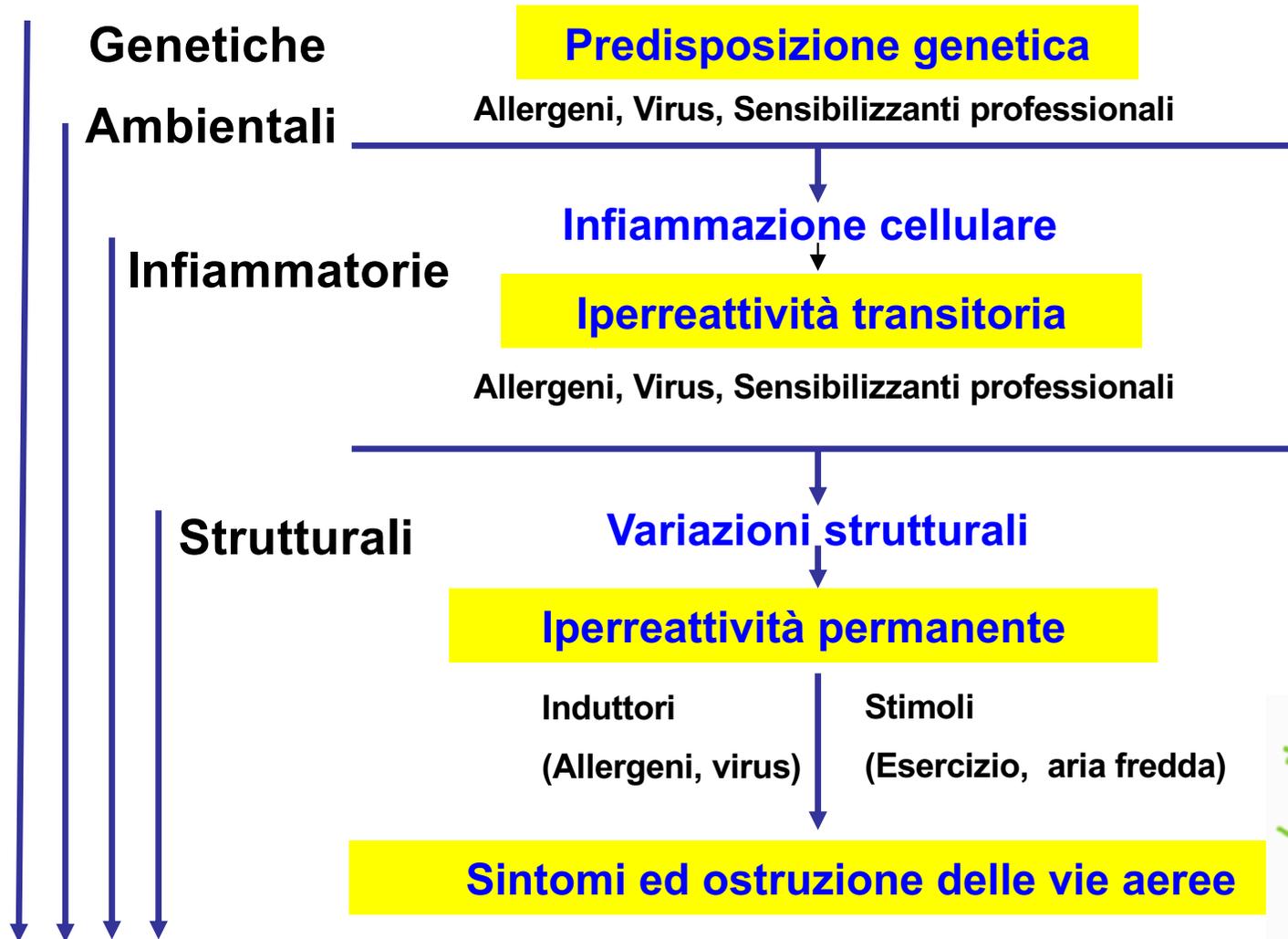
Fenotipo	ENDOTIPI	Biomarcatori	Risposta a terapia
Th2-high	Asma allergico early-onset	IgE specifiche FeNO Eosinofili Periostina Galectina 3	Risponde a corticosteroidi anti-IL-13 anti-IgE IL-4R α antagonista
	Asma allergico late-onset	Eosinofili FeNO Periostina Eotassine Acido 15-idrossieicosatetraenoico LTs/LTB4 IgE specifiche	Refrattario ai corticosteroidi Risponde ad anti-IL-5 Inibitore della 5-lipossigenasi IL-4R α antagonista Possibilmente risponde a LTRA
Th2-low	Associato ad obesità	Adiponectina?	Bassa risposta a corticosteroidi Risponde a perdita di peso e a terapia ormonale
	Neutrofilico	Neutrofilia dello sputo Metalloproteinasi 9	Spesso refrattario ai corticosteroidi Risponde ai macrolidi Risponde ad antagonista di CXCR2

Asma bronchiale:patogenesi

<https://youtu.be/tlZdSIKN1Kg>



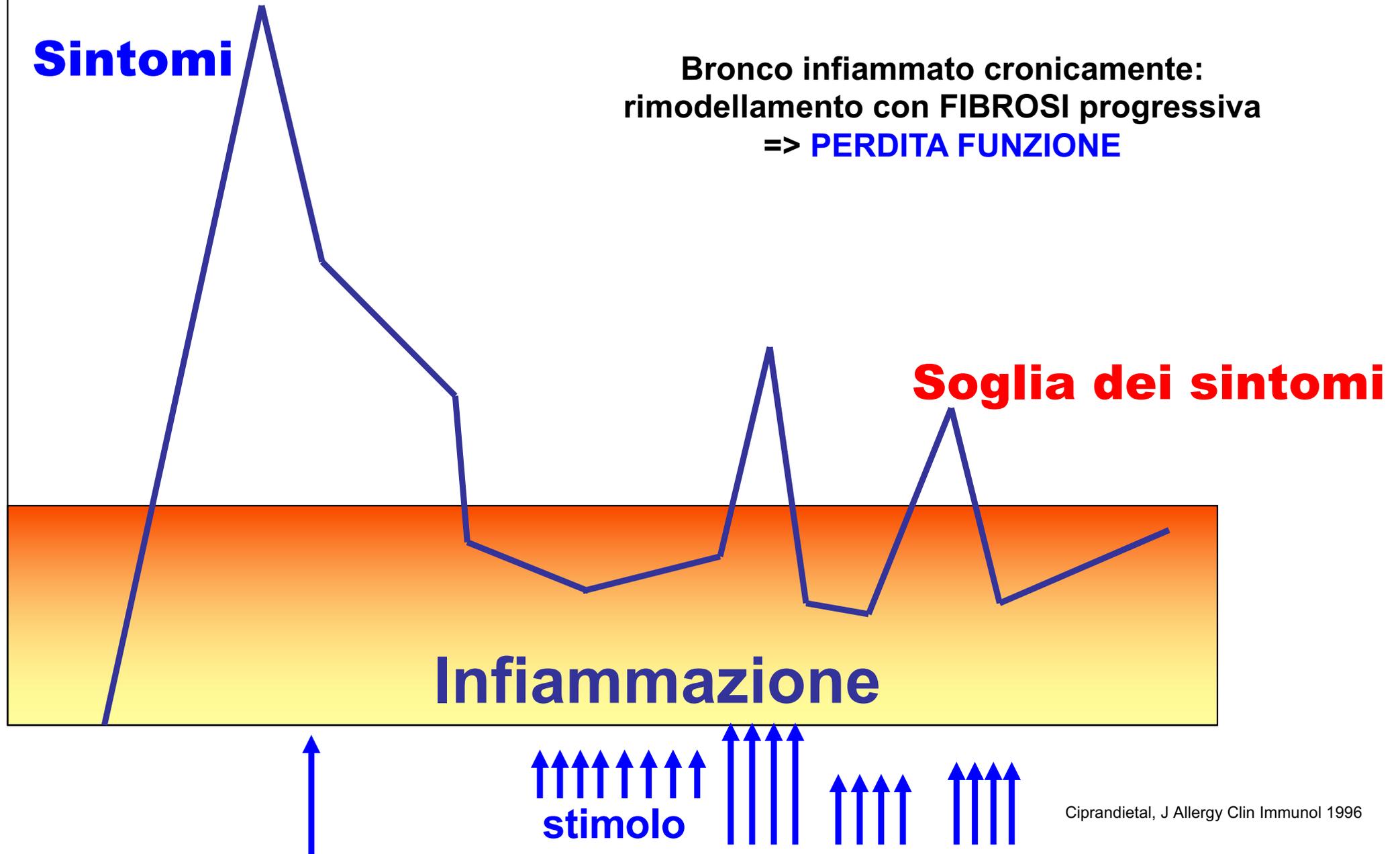
Iperreattività bronchiale



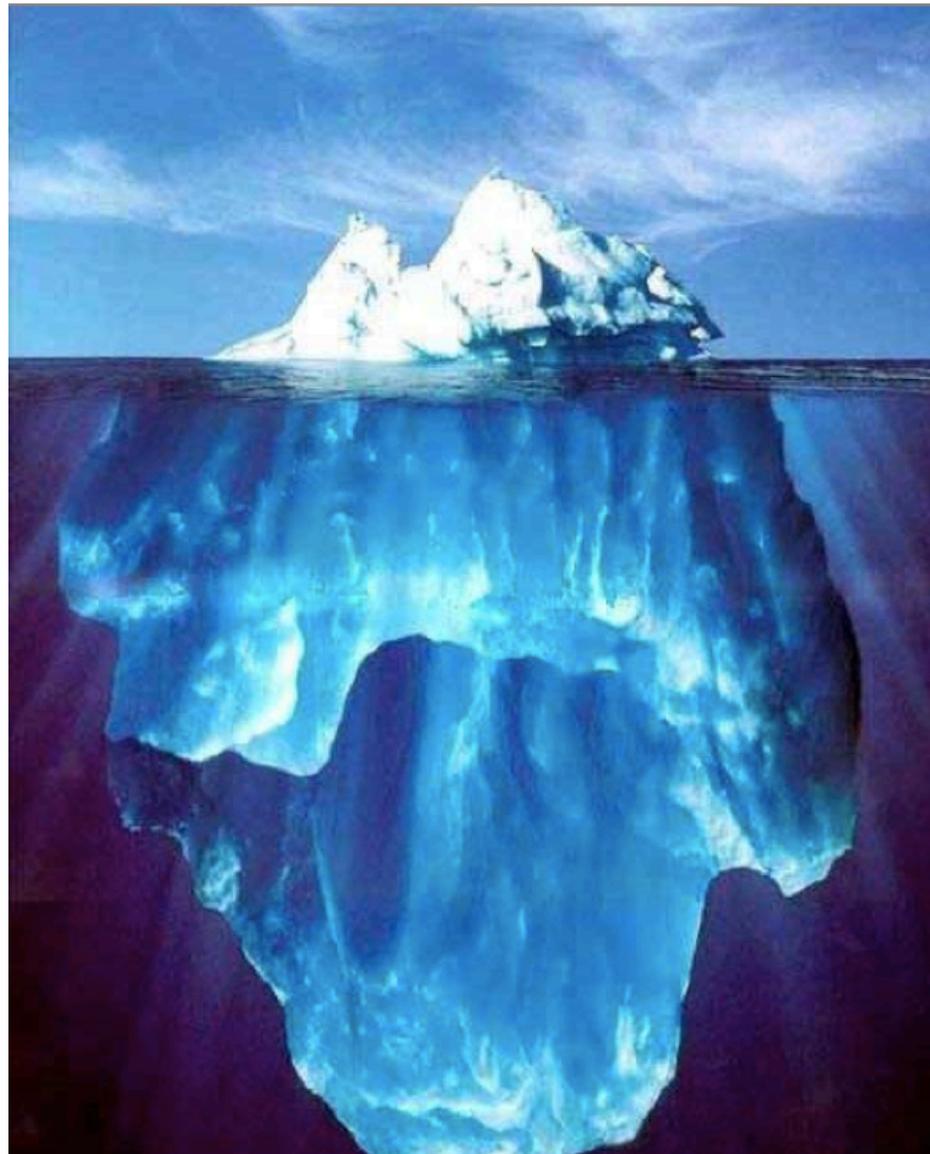
Infiemmazione minima persistente

Sintomi

Bronco infiammato cronicamente:
rimodellamento con FIBROSI progressiva
=> **PERDITA FUNZIONE**



Il concetto di infiammazione minima persistente



Crisi asmatica



Inflammatione

RINITE ALLERGICA

- **FLOGOSI** cronica della mucosa nasale.
- **RINITE ALLERGICA** (rinite perenne, meno quella stagionale) è un fattore di rischio dell'asma allergica.
- Trattamento e la prevenzione della rinite possono influenzare quindi la comparsa dell'asma.
- Rinite presente in ~75% dei pazienti con asma allergica e ~80% di quelli con asma non allergica.

INFETTIVA

- Virale
- Batterica
- Da altri agenti

ALLERGICA

- Intermittente
- Persistente

OCCUPAZIONALE (Allergica e non)

- Intermittente
- Persistente

DA FARMACI

- Aspirina
- Altri farmaci

ORMONALE ALTRE CAUSE

- NARES (rinite nonallergica con eosinophilia)
- Da irritanti
- Da cibi
- Da causa emotiva
- Atrofica
- Riflusso gastroesofageo

IDIOPATICA



disturbo sintomatico
(rinorrea, prurito nasale,
ostruzione, starnutazione)
del naso provocato da
un'inflammazione IgE-
mediata.

INTERMITTENTE

Sintomi presenti

- <4 giorni/settimana
- o per <4 settimane consecutive

PERSISTENTE

Sintomi presenti

- >4 giorni alla settimana
- >4 settimane

LIEVE

Se non è presente alcuno dei seguenti:

- Alterazioni del sonno
- Limitazioni del tempo libero o attività sportiva
- Limitazioni del rendimento scolastico o lavorativo
- Sintomi molto fastidiosi

MODERATA - GRAVE

Se è presente almeno uno degli aspetti riportati sopra

Shock Anafilattico

DEFINIZIONE:

sindrome clinica
estremamente grave
(talvolta irreversibile)
innescata dal contatto con
allergeni

Fisiopatologia:

Rapida e significativa
**caduta della pressione
arteriosa** in stretta
associazione temporale con
il contatto con un allergene
**non dovuta ad una reazione
vasovagale e non indotta da
un effetto diretto
dell'allergene sulle funzioni
cardiovascolari o sulle
regolazioni emodinamiche.**

PUNTURA DI INSETTI
LATTICE

ESERCIZIO FISICO
IMMUNOTERAPIA SPECIFICA
Test diagnostici allergologici

FARMACI

- Penicillina
- Altri antibiotici
- Sieri eterologhi
- Vitamina B
- Insulina
- Miorilassanti
- Anestetici
- Vaccini

DA ALIMENTI

- Arachidi
- Noccioline
- Banana
- Kiwi
- Pistacchi

Patogenesi dello Shock Anafilattico

Esposizione ad un allergene a cui si era precedentemente sensibilizzati ->
SHOCK Anafilattico

- ✓ **Immunoreazione di tipo I (IgE mediato)**
- ✓ **Liberazione ubiquitaria** di mediatori chimici mastocitari vasoattivi
- ✓ **Effetti sul microcircolo:**

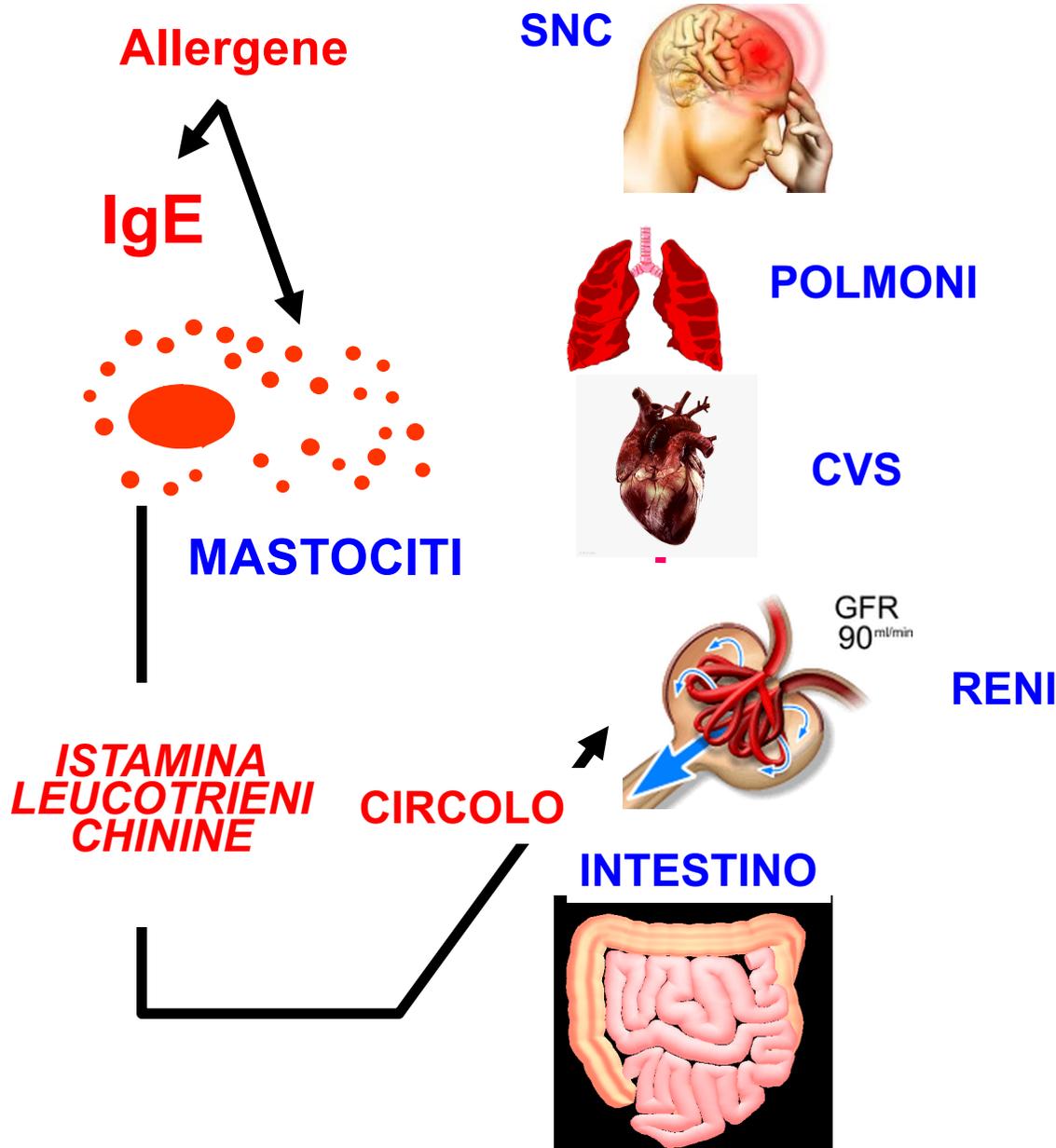
- **Inadeguata perfusione capillare**
- **Alterazione microcircolo**
- **Diminuzione dell'irrorazione dei tessuti**
- **Alterazioni metaboliche tessutali => DANNO!**

Shock anafilattico

<https://youtu.be/yzZ-50-0bSs>



Patogenesi shock anafilattico



Sintomi clinici dello shock:

Sistema Nervoso Centrale:

Perdita di coscienza
Disturbi psichici e sensoriali

Polmoni:

Respiri veloci e superficiali
Dispnea
Broncospasmo

Apparato Cardiovascolare:

Caduta Pressione Arteriosa
Tachicardia

Rene:

Oliguria
Anuria

Apparato gastroenterico:

Vomito
Diarrea
Dolori addominali

Cute e Mucose:

Pallore
Cute fredda
Cianosi delle estremità
Prurito
Orticaria
Edema

Terapia dello shock anafilattico

- Ricovero del paziente in centri di terapia intensiva o, comunque, in ambiente ospedaliero.
- Eliminare l'esposizione del paziente all'allergene responsabile
- Tenere il paziente in posizione supina o meglio in Trendelenburg (per favorire il ritorno venoso al cuore)

- Somministrare:

- ✓ **Adrenalina** per via sottocutanea
- ✓ **Amine simpaticomimetiche** per via endovenosa (Dopamina 5-10 mcg/Kg/min in infusione continua, per tenere la P.A. 120/70).
- ✓ **Glicocorticoidi** per via endovenosa (Metilprednisolone, 1-2 gr).
- ✓ **Antistaminici**, per via parenterale.

<https://youtu.be/PiKd1ykwRY>



- Colmare la sproporzione tra volume sanguigno e capacità del letto circolatorio mediante infusione di plasma o di sostituti del plasma (plasma umano normale universale, albumina umana concentrata, plasma expanders).
- Somministrare ossigeno => **ridurre ipossiemia ed ipossia**

Tests per diagnosticare le allergie

- **PRICK TEST:** test cutanei (di solito sulla parte flessoria dell'avambraccio), indolori (si usa una lancetta di 1 millimetro di spessore), e di rapida risposta (15 minuti circa).
- **PRICK BY PRICK:** test cutaneo che viene preparato (al momento) per sostanze non comuni (di solito alimentari).
- **RAST:** dosaggio IgE specifiche (PRIST: dosaggio IgE totali).
- **PATCH TEST:** test epicutaneo (di solito sulla regione dorsale) che viene effettuato appoggiando varie sostanze sulla cute ed effettuando la lettura del test dopo 48 o 72 ore (in quanto è una allergia "ritardata"). Viene effettuato per la diagnosi delle dermatiti da contatto.
- **TEST DI SCATENAMENTO:** per Farmaci, Congiuntivale, Nasale o Bronchiale, sono molto importanti per la diagnosi anche se comportano alcuni rischi per il Paziente e pertanto vanno effettuati in luoghi idonei (Ospedali o Centri attrezzati).
- **DIETE** che sono di vario tipo a seconda dell'allergia o intolleranza (manifestazione non causata da IgE) sospettata.

Terapie per le allergie

**Allontanamento
dell' allergene**
*indicato
quando possibile*

Immunoterapia

- *efficacia*
- *prescrizione specialist.*
- *può modificare la storia naturale*

Farmacoterapia

- *sicurezza*
- *efficacia*
- *facilità di somministrazione*

costi !

**Educazione del
paziente**
sempre indicata

Terapie per le allergie

Target step	Mechanism of treatment	Specific approach
T _H 2 activation	Reverse T _H 2/T _H 1 balance IgE -> IgG	Injection of specific antigen or peptides Administration of cytokines, e.g., IFN- γ , IL-10, IL-12, TGF- β Use of adjuvants such as CpG oligodeoxynucleotides to stimulate T _H 1 response
Activation of B cell to produce IgE	Block co-stimulation Inhibit T _H 2 cytokines	Inhibit CD40L Inhibit IL-4 or IL-13
Mast-cell activation	Inhibit effects of IgE binding to mast cell	Blockade of IgE receptor
Mediator action	Inhibit effects of mediators on specific receptors Inhibit synthesis of specific mediators	Antihistamine drugs Lipoxygenase inhibitors
Eosinophil-dependent inflammation	Block cytokine and chemokine receptors that mediate eosinophil recruitment and activation	Inhibit IL-5 Block CCR3

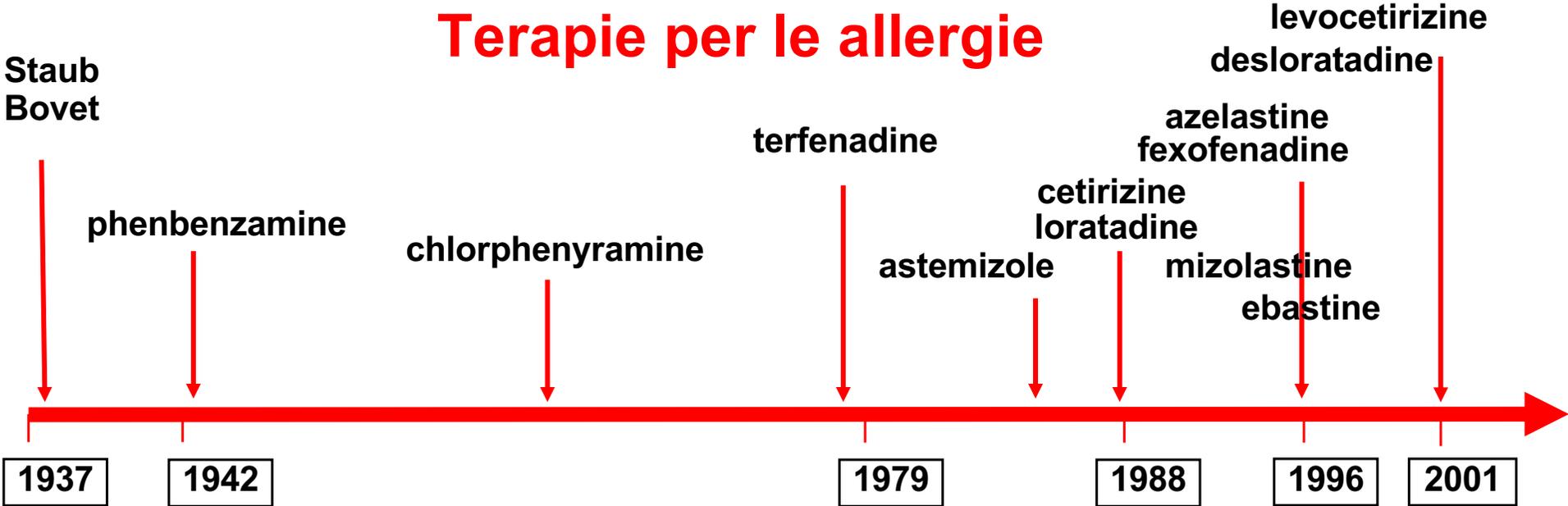
**desensibilizzazione/
tolleranza**

Fig 12.18 © 2001 Garland Science

Recettori per istamina

Locali			Meccanismo di segnale	Espressione	Molecole antagoniste	Uso clinico
H1	H2					
<p><u>Costrizione della muscolatura liscia</u> prevalentemente di quella <u>bronchiale</u>.</p> <p>Aumento della permeabilità vascolare.</p> <p>Comparsa di <u>prurito</u>.</p> <p>Favorimento del metabolismo dell'acido arachidonico.</p>	<p>Rilassamento della muscolatura liscia della parete vascolare.</p> <p><u>Secrezione di muco</u> da parte delle cellule mucipare degli apparati digerente e respiratorio.</p> <p>Inibizione della secrezione di istamina e della produzione di citochine infiammatorie.</p>	<p>Recettore H₁</p>	<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Neuroni SNC, cellule muscolari lisce (vasi, app. respiratorio e GI), monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Alchilamine</u> • <u>Etanolamine</u> • <u>Etilendiamine</u> • <u>Fenotiazine</u> • <u>Piperazine</u> • <u>Piperidine</u> 	<p>Rinite allergica</p> <p>Congiuntivite allergica</p> <p>Orticaria</p> <p>Altre patologie allergiche e non allergiche</p>
		<p>Recettore H₂</p>	<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Cellule parietali gastriche, cellule muscolari, CNS, SCV, neutrofilii, eosinofili, monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali</p>	<p><u>Cimetidina</u></p> <p><u>Ranitidina</u></p> <p><u>Famotidina</u></p>	<p>Ulcera peptica</p> <p>Malattia da reflusso gastroesofageo</p>
		<p>Recettore H₃</p>	<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Neuroni SNC e periferici, SCV, polmoni, monociti, eosinofili, cellule endoteliali</p>	<p>Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso trials su JNJ 39220675 e PF-03654746 per la rinite allergica</p>	<p>Potenziale utilità nella rinite allergica e nelle malattie del SNC (Alzheimer, ADHD, schizofrenia, epilessia, narcolessia e dolore neuropatico)</p>
		<p>Recettore H₄</p>	<p>Recettore associato a proteine G</p>	<p>Neutrofilii, eosinofili, monociti, CD, cellule di Langerhans, linfociti T, <u>basofili</u>, mastociti, fibroblasti, cellule endocrine, SNC</p>	<p>Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso trials su JNJ 7777120 per la rinite allergica e prurito, UR 65380 e UR 63825 per il trattamento del prurito</p>	<p>Potenziale utilità nella rinite allergica, dermatite atopica, asma e altre patologie croniche infiammatorie ed autoimmuni</p>

Terapie per le allergie

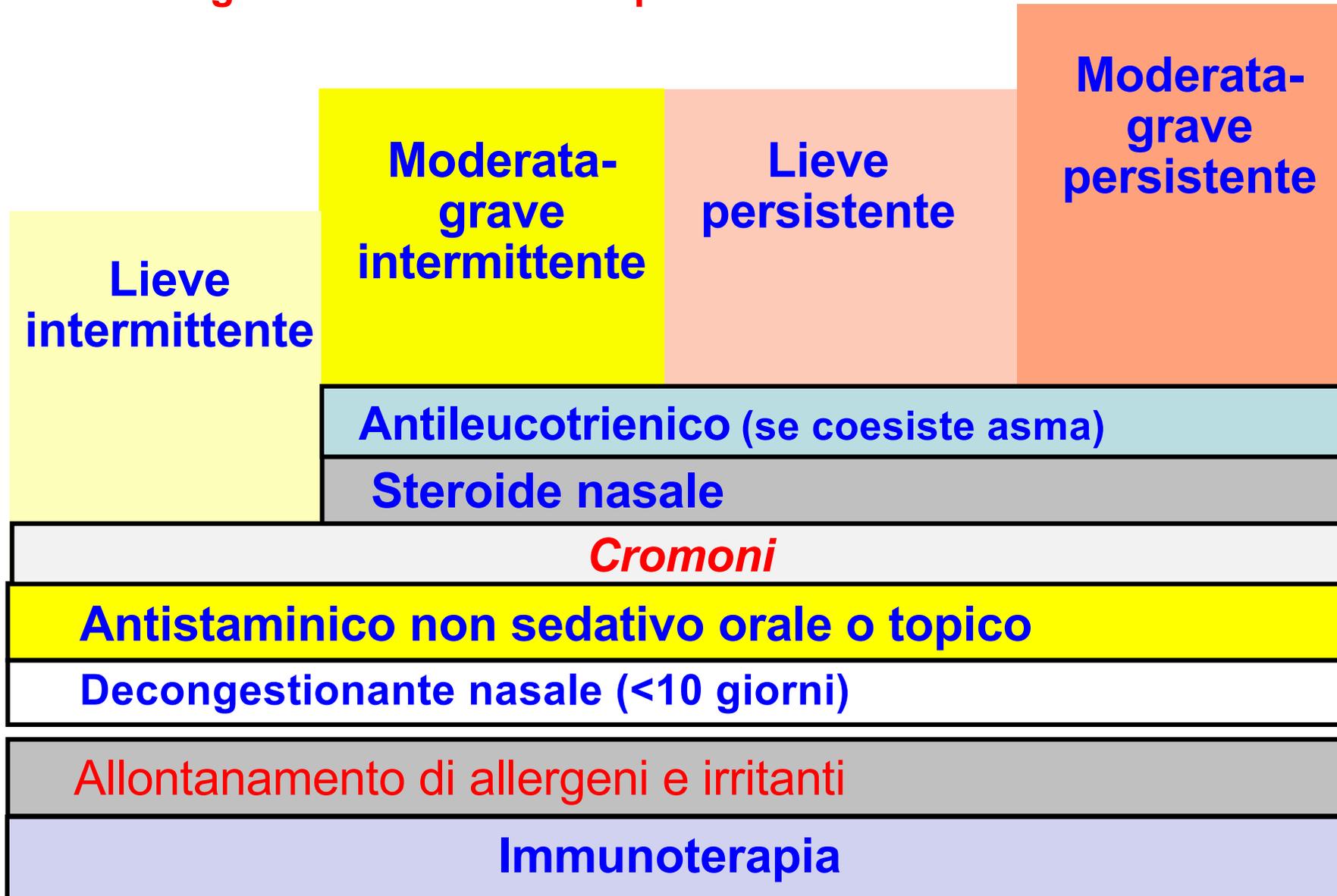


Effetti ANTI-ISTAMINICI

Effetti ANTI-COLINERGICI

Effetti SEDATIVI

Trattamento Rinite allergica
ARIA -Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma



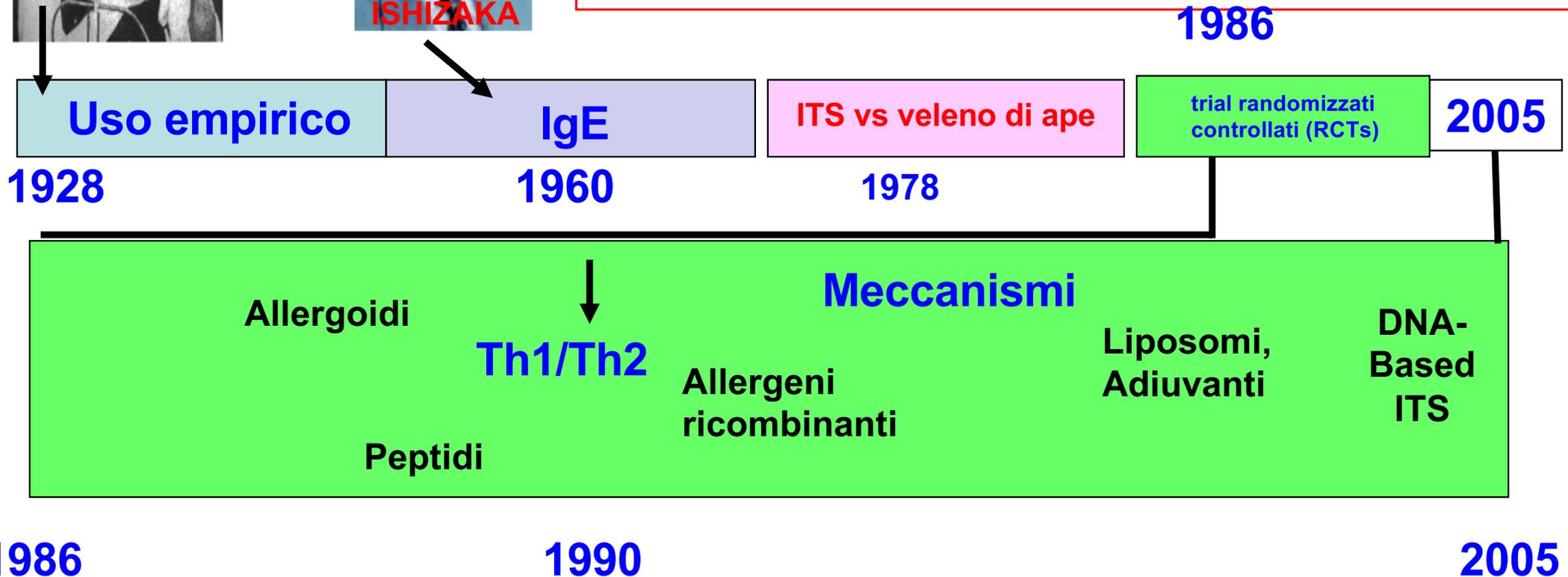
EFFETTI DEI FARMACI PER LA RINITE

	Starnuti	Rinorrea	Ostruzione	Prurito	Congiuntivite
Antistaminici					
orali	+++	+++	0 a +	+++	++
nasali	++	+++	+	++	0
collirio	0	0	0	0	+++
Steroidi nasali	+++	+++	++	++	+
Cromoni					
nasali	+	+	+	+	0
collirio	0	0	0	0	++
Decongestionanti					
nasali	0	0	++	0	0
orali	0	0	+	0	0
Anticolinergici	0	+++	0	0	0
Antileucotrieni	0	+	++	0	0

Immunoterapia



- Immunoterapia allergene-specifica (ITS): somministrazione di quantità gradualmente crescenti di un estratto allergenico.
- Introdotta nella pratica clinica per il trattamento della rinite allergica stagionale da Noon e Freeman nel 1911. Da allora, è impiegata nel trattamento delle allergopatie respiratorie (asma, rinite allergica stagionale o perenne)
- ITS per veleno di imenotteri, in uso da circa 20 anni, è considerata il trattamento standard per le reazioni allergiche sistemiche causate da puntura di imenotteri



Immunoterapia specifica

<https://youtu.be/2EfqhWiOisw>



50 mg polvere + 1 fiala 2 ml
€ 369,60 (prezzo ex-factory, IVA esclusa)

Classe H OSP1: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile.

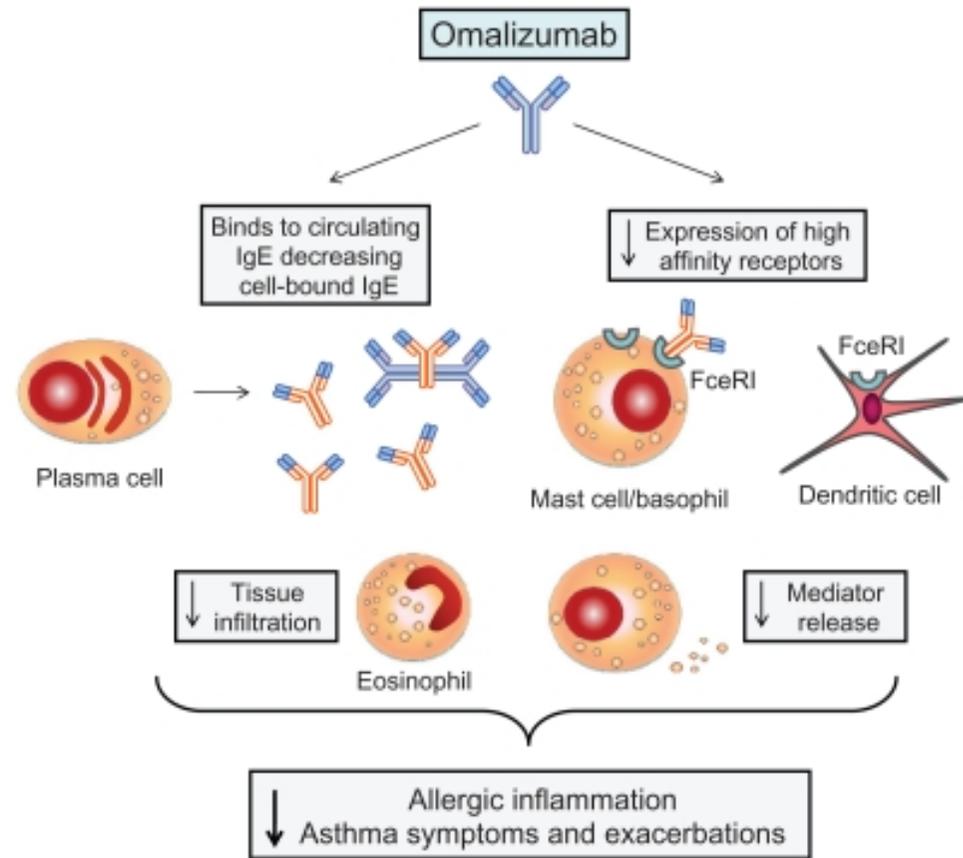
Indicazioni registrate: solo per i pazienti con asma di accertata natura IgE mediata.

Proprietà farmacologiche
anticorpo monoclonale murino che si lega alle IgE libere, impedendo che si leghino ai recettori presenti sui mastociti e sui basofili
IgE libere si riducono del 95-99% entro pochi giorni dalla somministrazione.
Riduce anche la concentrazione degli eosinofili nell'escreato

Dosaggio: in funzione del livello di IgE basali, da 75 a 375 mg in 1-3 iniezioni sottocutanee ad intervalli di 2-4 settimane.

Nuove terapie: anticorpi anti-IgE

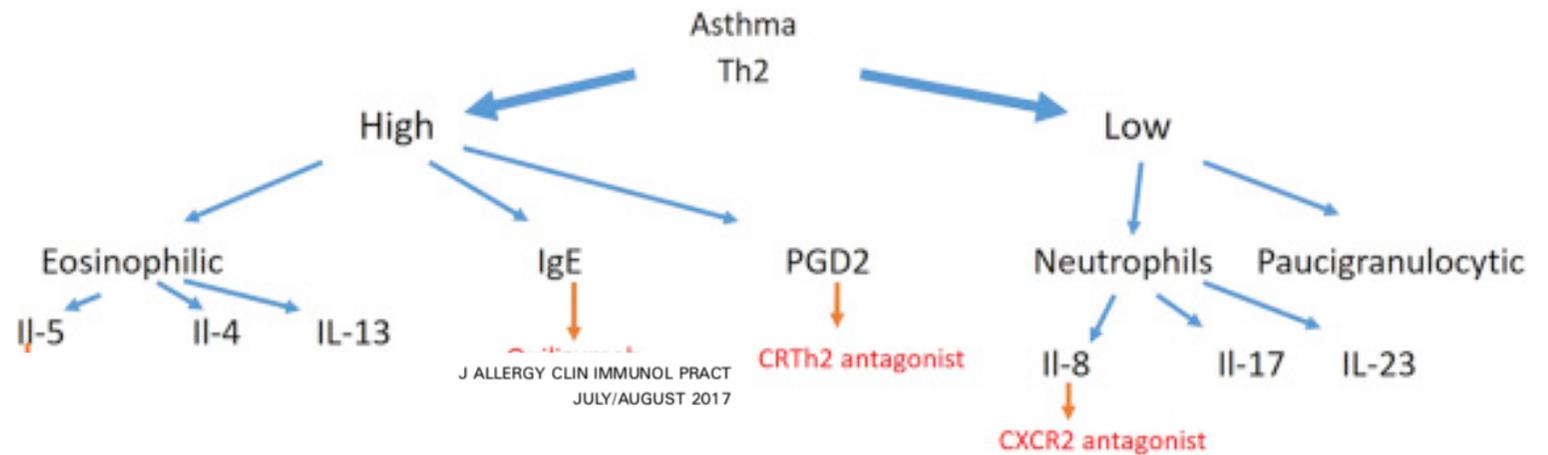
Xolair Novartis Farma



Costi

Il dosaggio dell' **omalizumab** varia da 75 mg ogni 4 settimane a 375 mg ogni 2 settimane (costo annuale del trattamento oscilla tra i 4.450 e i 28.800 euro)

Nuove terapie "biologiche" per il trattamento dell'asma



PEPPER ET AL

